

Universidad de Santiago de Compostela

Departamento de Cirugía



Tesis Doctoral

**ANGIOGRAFÍA CORONARIA Y PROCEDIMIENTOS
DE REVASCULARIZACIÓN: UN SEGUIMIENTO DE
12577 PACIENTES DURANTE 11 AÑOS**

Alexander SCHEEL-EXNER BERMÚDEZ

SANTIAGO DE COMPOSTELA, 2017





Universidade de Santiago de Compostela.

Departamento de Cirugía.

ANGIOGRAFÍA CORONARIA Y
PROCEDIMIENTOS DE REVASCULARIZACIÓN:
- UN SEGUIMIENTO DE 12577 PACIENTES DURANTE 11 AÑOS.

Memoria para optar al grado de Doctor
presentado por

D. Alexander Scheel-Exner Bermúdez.



TRABAJO DE INVESTIGACIÓN TITULADO:

ANGIOGRAFÍA CORONARIA Y PROCEDIMIENTOS DE REVASCULARIZACIÓN:
- UN SEGUIMIENTO DE 12.577 PACIENTES DURANTE 11 AÑOS.

Presentado por D. Alexander Scheel-Exner Bermúdez para optar al grado de
Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Santiago de Compostela.

A handwritten signature in blue ink, reading "Alexander Scheel-Exner". The signature is fluid and cursive, with a long horizontal stroke at the end.

Fdo. D. Alexander SCHEEL-EXNER BERMÚDEZ.



D. Francisco BARREIRO MORANDEIRA, Doctor en Medicina, Profesor Titular del Departamento de Cirugía de la Universidad de Santiago de Compostela.

D. Lars BRUDIN, Doctor en Medicina, Catedrático del Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud, División de Medicina Cardiovascular, de la Universidad de Linköping, Suecia, y Jefe que fue del Servicio de Fisiología Clínica del Hospital Provincial de Kalmar, Suecia.

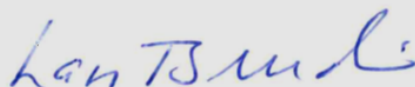
D. José RUBIO ÁLVAREZ, Doctor en Medicina, Profesor Titular del Departamento de Cirugía de la Universidad de Santiago de Compostela y Jefe que fue de la Sección del Servicio de Cirugía Cardíaca del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.

Certifican: Que el trabajo titulado "ANGIOGRAFÍA CORONARIA Y PROCEDIMIENTOS DE REVASCULARIZACIÓN: UN SEGUIMIENTO DE 12577 PACIENTES DURANTE 11 AÑOS" ha sido realizado por D. Alexander Scheel-Exner Bermúdez bajo su dirección en el servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital Clínico Universitario de Santiago y en el Hospital Provincial de Kalmar, Suecia, y dan su conformidad para su presentación y ser juzgada como Tesis Doctoral.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, extendemos la presente certificación en Santiago de Compostela, a 16 de abril de 2017.

Fdo: Prof. Dr. F. BARREIRO MORANDEIRA

Fdo: Prof. Dr. J. RUBIO ÁLVAREZ



Fdo: Prof. Dr. L. BRUDIN



AGRADECIMIENTOS:

El autor desea expresar su agradecimiento a Ulf Stenestrand, MD. PhD., Linköping, († 2010), cofundador del registro de angiografía y angioplastia coronaria de Suecia y uno de sus mas relevantes colaboradores. Fue asimismo entre 2007 y 2009 colaborador ocasional del servicio de Hemodinámica del Hospital de Kalmar (Suecia) durante mi estancia en dicho centro. Su ejemplo, iniciativa y consejo en el inicio fueron el punto de partida para este trabajo.

Al Profesor Lars Brudin, MD., PhD, codirector de mi tesis, le agradezco enormemente su inestimable apoyo especialmente en la parte del análisis estadístico. Durante los años de preparación de este trabajo fue además el único Catedrático de Universidad (Linköping) adscrito al Hospital Provincial de Kalmar, ofreciendo en su doble capacidad de codirector y Jefe del Servicio de Fisiología Clínica del referido Hospital su generoso apoyo.

A mis colegas, el Dr Sergej Scheel-Exner MD., Jefe del servicio de Electrofisiología del Departamento de Cardiología (Thoraxcentrum) del *Blekinge County Hospital* (Suecia), el Dr. Steen. A. Jensen MD., el Dr. Karim Mokhtar MD. y el Dr. Carl-Magnus Pripp MD., del mismo Departamento, por su generoso apoyo. Sin olvidar al Dr Henrik Forssell, MD., PhD., fallecido el 1 de noviembre de 2016, profesor de la Universidad de Gotenburgo y colaborador del Consejo Científico de la Región de Blekinge (*The Scientific Committee of Blekinge County Council's Research and Development Foundation*).

Al profesor Dr. Francisco Barreiro Morandeira, del Departamento de Cirugía, por su desinteresado apoyo para la culminación de este proyecto.

Finalmente quiero expresar mi más profundo agradecimiento al Director de mi tesis, el Profesor Dr. José Rubio Álvarez, Jefe que fue del Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital Clínico Universitario de Santiago, quien a pesar de las grandes dificultades ha sabido impulsar y tutelar el trabajo. Su buena voluntad y consejo han contribuido decisivamente a la conclusión de este trabajo.



Dedicado a mi mujer

Maria





RESUMEN. Objetivo: Los objetivos del estudio fueron determinar las posibles diferencias en cuanto a complicaciones, supervivencia y causa de muerte entre pacientes únicamente explorados con angiografía coronaria, los sometidos al intervencionismo coronario percutáneo (ICP) y los sometidos a cirugía cardíaca de revascularización (CABG). Se analizaron posibles diferencias entre los grupos de pacientes portadores de stents coronarios en función del tipo de stent (farmacoactivo vs. no farmacoactivo), en función al número de ICP, el grado de lesión vascular así como ICP vs. CABG y revascularización arterial vs. venosa. **Material y métodos:** En un estudio observacional realizado en el Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiotorácica (*Thoraxcentrum*) del *Blekinge County Hospital* en Karlskrona (Suecia) fueron incluidos 12577 pacientes consecutivos sometidos a angiografía coronaria desde 1 de enero 2000 hasta 31 octubre de 2011. Los pacientes que precisaron de revascularización quirúrgica fueron intervenidos en nuestro servicio. Los 12577 pacientes comprendidos en el seguimiento se separaron en cinco grupos diferentes: Grupo I – Comprende a 5533 pacientes en los que se realizaron una o mas angiografías coronarias sin recibir ninguna ICP ni CABG. Grupo II –Engloba a 4695 pacientes en los que se llevó a cabo una ICP. Grupo III –Está compuesto de 184 pacientes que fueron sometidos a cirugía de revascularización coronaria (CABG) despues de recibir una ICP. Grupo IV –Lo forman 1237 pacientes intervenidos quirurgicamente sin recibir una ICP previa. Grupo V -Finalmente quedan 928 pacientes de los cuales ignoramos si antes del año 2005 llegaron a ser intervenidos con CABG, si bien todos realizaron angiografía coronaria y de los cuales 335 realizaron una ICP con balón, siendo 192 los pacientes que en una o mas sesiones fueron sometidos a ICP con implantación de stent. En los pacientes sometidos a ICP hemos comparado tanto el numero de stents implantados como el tipo de stent: farmacoactivos (*Drug eluting stents*, DES) y convencionales (*Bare-metal stents*, BMS). En éste análisis hemos empleado los cinco grupos ya encunciados, estudiando en cada grupo el resultado de la intervención, que a su vez se ha dividido en siete categorías, según recibieron un stent o

no; si éstos fueron implantados como stent único en una sola sesión ICP o si hubo mas stents en la misma sesión, si fueron de una sola clase -es decir DES o BMS- o si fueron mixtos, es decir de ambas clases. Para el análisis de la supervivencia del stent o trombosis del stent se ha registrado para cada paciente la fecha de implantación del último stent. Con esta fecha y la fecha de la intervención se obtuvo la variable cuantitativa discreta "días desde último stent" que podría informar sobre la supervivencia del stent. Para poder valorar dicho tiempo de supervivencia del stent se ha tenido en cuenta el tiempo transcurrido desde ICP con implantación del stent hasta sobrevenir una posible trombosis del stent. Los que no sufrieron trombosis del stent se componen de los siguientes tiempos: 1) tiempo desde ICP con implantación de stent hasta muerte; 2) tiempo desde ICP con implantación de stent hasta CABG (si esta cirugía se realizó después); y 3) tiempo desde implantación de stent hasta final del seguimiento. **Resultados:** El resultado demuestra un elevado porcentaje de coronariografías en blanco. No hubo diferencias en cuanto a supervivencia a largo plazo entre DES y BMS. La incidencia de trombosis del stent fue mayor con los DES que con los BMS, e incrementó significativamente cuando se utilizaron simultáneamente DES y BMS. La presencia de diabetes influyó desfavorablemente en los pacientes con stent. La ICP previa a CABG no tuvo influencia en los resultados a largo plazo. El porcentaje de nuevas revascularizaciones fue mas bajo con cirugía comparada con ICP, y la revascularización quirúrgica además presentó mejores resultados y mayor supervivencia a largo plazo.

ABREVIATURAS

AAS:	ácido acetilsalicílico
ACC:	<i>American College of Cardiology.</i>
ACV:	accidente cerebrovascular.
ADO:	antidiabético oral.
AG:	antiagregante.
AGE:	arteria gastroepiploica
AHA:	<i>American Heart Association.</i>
AMID:	arteria mamaria interna derecha.
AMII:	arteria mamaria interna izquierda.
AR:	arteria radial
BG:	bajo gasto.
BIACP:	balón intraaórtico de contrapulsación.
BLP:	balón liberador de paclitaxel
BMS:	<i>stent</i> convencional (<i>bare metal stent</i>)
CCS:	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CABG:	cirugía de revascularización miocárdica (<i>coronary artery bypass grafting</i>)
CI:	cardiopatía isquémica
CK:	creatin-kinasa. cirugía de revascularización miocárdica
Cx:	arteria coronaria circunfleja
D:	arteria coronaria diagonal
DA:	arteria coronaria descendente anterior
DES:	stent farmacoactivo (<i>drug eluting stent</i>), también llamado stent liberador de fármacos
ECG:	electrocardiograma
ECV:	enfermedades cardiovasculares
ESC:	<i>European Society of Cardiology</i>
ETE:	ecocardiografía transesofágica
F:	French (1 F. equivale a 0,33mm)
FA:	fibrilación auricular.
FE:	fracción de eyección.
FEVI:	fracción de eyección de ventrículo izquierdo.
FIM:	primer ensayo clínico en el ser humano (<i>first in men study</i>)
FRCV:	factor de riesgo cardiovascular.
G:	<i>gauge</i>
HTA:	hipertensión arterial.
IAM:	Infarto agudo de miocardio
IAMCEST:	Infarto agudo de miocardio con elevación de segmento ST
IC:	intervalo de confianza.
IMC:	Índice de Masa Corporal expresado en kg./m ²
ICP :	intervención coronaria percutánea.
IHD:	enfermedad arterial coronaria (<i>ischemic heart disease</i>)
IVP:	arteria coronaria interventricular posterior.

IVUS:	ecocardiografía intravascular (<i>intravascular ultrasound</i>)
LDL:	lipoproteínas de baja densidad (<i>low density lipoprotein</i>)
LOPD:	Ley de Protección de Datos de Carácter Personal
LIMA:	<i>left internal mammary artery</i> (arteria mamaria interna izquierda), véase AMII
LST:	<i>late stent thrombosis</i> (trombosis tardía del stent)
MACCES:	<i>major adverse cardiac and cerebrovascular events</i> .
MACEs:	eventos cardíacos adversos mayores (<i>major adverse cardiac events</i>)
MMP-3:	metaloproteinasa 3.
NYHA:	<i>New York Heart Association</i> .
OPCABG:	<i>off-pump coronary artery bypass graft</i>
OR:	<i>Odds Ratio</i> .
PBMA:	poli-n-butil metacrilato (polímero)
PEVA:	polietileno covinilacetato (polímero)
PGA:	poliácido glicólico (biopolímero)
PLA:	poliácido láctico (biopolímero)
PLC:	policaprolactona (biopolímero)
PLGA:	poliácido láctico coglicólico (biopolímero)
PLLA:	poli-L-ácido láctico (biopolímero)
PTFE:	politetrafluoretileno expandido.
RIMA:	arteria mamaria interna derecha (<i>right internal mammary artery</i>), véase AMID
RLT:	revascularización de la lesión tratada
RMN:	resonancia magnética nuclear.
SCA:	Síndrome Coronario Agudo
SIBS:	poliestiereno-b-isobutileno-b-estireno (<i>poly-styrene-b-isobutylene-b-styrene</i>)
TAC:	Tomografía Axial Computarizada
TCI:	tronco común de la arteria coronaria izquierda
VD:	ventrículo derecho.
VEGF:	factor de crecimiento de endotelio vascular.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	21
1.1. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.	21
1.1.1. Clasificación de la ateromatosis coronaria	21
1.1.2. Biología de la placa ateromatosa	25
1.1.2.1. PLACA ESTABLE.	25
1.1.2.2. MECANISMOS DE PROGRESIÓN DE LA PLACA. EVOLUCIÓN NATURAL.	26
A) Ruptura Silente de la Placa.	27
B) Hemorragia Intraplaca.	27
C) Neovascularización.	27
1.1.2.3. PLACA VULNERABLE.	28
1.1.2.4. PLACA EROSIONADA.	29
1.1.2.5. NÓDULO CALCIFICADO.	30
1.1.2.6. CALCIFICACIÓN CORONARIA.	30
1.1.2.7. ECTASIA CORONARIA.	30
1.1.2.8. OCLUSIÓN CORONARIA TOTAL CRÓNICA.	31
1.1.3. Enfermedad coronaria no ateromatosa.	32
1.1.3.1. DISECCIÓN ARTERIAL CORONARIA.	32
1.1.3.2. VASCULITIS CORONARIA.	32
1.1.3.3. RADIACIÓN MEDIASTÍNICA.	33
1.1.3.4. ABUSO DE COCAÍNA.	33
1.2. INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO.	33
1.2.1. Tecnología del stent coronario	33
1.2.1.1. INTRODUCCIÓN.	33
1.2.1.2. LA ANGIOPLASTIA SIMPLE Y LA LLEGADA DE LOS STENT CORONARIOS.	34
1.2.1.3. DESARROLLOS EN EL STENT CONVENCIONAL (BMS).	35
1.2.1.3.1. STENT CONVENCIONALES DE CROMIO-COBALTO.	36
1.2.1.3.2. STENT CUBIERTO.	36
1.2.1.3.3. STENT CON REVESTIMIENTO PASIVO	37
1.2.1.4. PRIMERA GENERACIÓN DE STENT LIBERADOR DE FÁRMACOS (DES).	37
1.2.1.5. SEGUNDA GENERACIÓN DE STENT LIBERADORES DE FÁRMACOS.	41
1.2.1.6. RECUBRIMIENTOS DE STENT.	42

1.2.1.7. OTROS FÁRMACOS Y COMBINACIONES EN EL RECUBRIMIENTO DEL STENT	43
1.2.1.8. PLATAFORMAS COMPLETAMENTE BIODEGRADABLES.	45
1.2.1.9. LOS STENT FARMACOACTIVOS EN LA ACTUALIDAD	47
1.2.2. Intervencionismo coronario percutáneo en el Infarto Agudo de Miocardio.....	49
1.2.2.1. INDICACIONES.	49
1.2.2.2. ICP EN ENFERMEDAD CORONARIA MULTIVASO.	50
1.2.2.3. INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO EN EL SHOCK CARDIOGÉNICO.	50
1.2.2.4. ICP VS. CIRUGÍA DE BYPASS CORONARIO EN PACIENTES CON SHOCK CARDIOGÉNICO.	51
1.2.2.5. ICP EN LOS PACIENTES CON IAM SIN ELEVACIÓN DEL ST.....	52
1.2.2.6. ICP EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA.	53
1.2.3. ICP en las lesiones de tronco coronario principal izquierdo	55
1.2.4 ICP en la enfermedad multivaso	56
1.2.5. Análisis coste-efectividad.....	59
1.2.6. Diabetes como factor de riesgo.....	60
1.2.7. Evidencia actual en la era del stent farmacoactivo.....	61
1.2.8. Estudio SYNTAX	65
1.2.9. Estudio CARDIA.....	67
1.2.10. Estudio FREEDOM.....	68
1.2.11. Estudios actuales.....	69
1.3. CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA.....	70
1.3.1. Revascularización arterial de la enfermedad coronaria	70
1.3.2. Pronóstico de los injertos	72
1.3.2.1. INJERTOS VENOSOS.	72
1.3.2.2. INJERTOS ARTERIALES.	73
1.3.3. Revascularización arterial	75
1.3.4. Doble mamaria vs. única	76
1.3.5. Revascularización completamente arterial.....	76
II. HIPOTESIS DE TRABAJO.....	79
III. OBJETIVOS.	81

IV. MATERIAL Y METODOS. 83

4.1. PROTOCOLO DE ESTUDIO.....	83
4.2. PROCEDIMIENTO DE ANGIOGRAFÍA CORONARIA e ICP.....	86
4.2.1 Procedimiento de angiografía coronaria	86
4.2.2. Procedimiento de ICP.....	88
4.3. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO.....	90
4.3.1. Técnica anestésica y monitorización.....	90
4.3.2. Circulación extracorpórea	92
4.3.3. Protección miocárdica	92
4.3.4. Cuidados críticos postoperatorios.....	93
4.4. RECOGIDA DE VARIABLES.....	93
4.4.1. Inclusión y Registros empleados	93
4.4.2. Variables	95
4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	100

V. RESULTADOS..... 101

5.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA.....	101
5.1.1. Muestra global	101
5.1.2. GRUPO I: Pacientes sometidos solamente a coronariografía	119
5.1.3. GRUPO II: Pacientes sometidos a ICP	132
5.1.4. GRUPO III: Pacientes sometidos a CABG tras realizar ICP	145
5.1.5. GRUPO IV: Pacientes sometidos a CABG sin ICP previo.....	159
5.1.6. Grupo V. 928 pacientes que pudieron haber sido sometidos a CABG antes de 2005.....	172
5.2. Número de coronariografías e ICP realizadas.....	187
5.2.1. Número de coronariografías realizadas en cada grupo	187
5.2.2. Número de coronariografías realizadas con respecto al sexo.....	189
5.2.3. Número de ICP realizadas con respecto al número de angiografías coronarias.....	190
5.2.4. Número de ICP realizadas en los cinco grupos del seguimiento.....	192

5.3. Lesiones coronarias.....	193
5.3.1. Lesiones coronarias en los grupos del seguimiento	193
5.3.2. Supervivencia y mortalidad según grado de lesión coronaria	195
5.4. Resultado del análisis de los stent	204
5.4.1. Categorías de ICP / stent por grupos.....	204
5.4.2. BMS vs. DES	212
5.4.3. Supervivencia del stent	220
5.4.4. Trombosis del Stent.....	221
5.5. ICP vs. CABG.....	224
5.6. CABG: Revascularización arterial vs. venosa.....	229
5.7. Análisis multivariado	231
5.7.1. Análisis multivariado. Regresión de Cox.....	231
5.7.2. Análisis multivariado. Regresión de Cox con exclusión de las variables Hipertensión y Tabaquismo.	235
VI. DISCUSIÓN	241
VII. CONCLUSIONES	259
VIII. BIBLIOGRAFIA.....	261

I. INTRODUCCIÓN

1.1. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.

La *cardiopatía isquémica* (CI) es un trastorno en el cual parte del miocardio recibe una cantidad insuficiente de sangre originando un desequilibrio entre el aporte de oxígeno y la demanda. La causa más frecuente de cardiopatía isquémica es la aterosclerosis coronaria, siendo esta una enfermedad compleja y multifactorial que comienza en la infancia y se ve favorecida por el progresivo envejecimiento de la población mundial por un lado y, de otro la incorporación de los hábitos de vida occidentales en los países en vías de desarrollo, con la alimentación excesivamente rica en grasas y calorías, tabaquismo etc.

La trombosis producida sobre lesiones ateroscleróticas es una de las mayores causas de mortalidad en el mundo con un relevante impacto socio-económico.

1.1.1. Clasificación de la ateromatosis coronaria

El nombre de *Aterosclerosis* procede de la voz griega *athere* (masa, papilla o puré) significando el componente blando de la placa y la palabra griega *skleros* (duro) que comprende el componente duro de la placa. La aterosclerosis es una lesión focal principalmente de grandes y medianas arterias, caracterizada por la formación de placas ateroscleróticas. Nuestro conocimiento de la enfermedad coronaria aterosclerótica se basa en los estudios anatómo-patológicos y en los hallazgos angiográficos de sujetos vivos. De éstos estudios sabemos que desde una lesión focal endotelial las alteraciones se desarrollan principalmente en la íntima, pero participa también la túnica media vecina. La placa aterosclerótica típica consiste en una masa central gredosa con abundantes sustancias

grasas que constituyen el ateroma y, a manera de cápsula, una capa de tejido colágeno denso, esto es, la esclerosis. El ateroma corresponde en verdad a un foco de necrosis con abundantes lípidos. El tejido colágeno que lo circunda forma la placa de cubierta junto al lumen, placa cuya ruptura desempeña un papel fundamental en las complicaciones. A veces predomina la esclerosis y otras veces el ateroma. El ateroma tiende a sufrir una calcificación distrófica. La túnica media junto a la placa, sufre atrofia.

Fenómeno clave en la génesis de la aterosclerosis es, en la concepción actual, la lesión endotelial. Una vez producido el daño endotelial se produce en ese sitio una agregación plaquetaria y un trombo (teoría de la incrustación); por otra parte penetra desde el lumen arterial a la íntima una mayor cantidad de plasma con lípidos (teoría de la insudación). Parece demostrado que los trombocitos en contacto con la membrana basal y los lípidos aumentados en la íntima son capaces de desencadenar una proliferación y migración a la íntima de fibras musculares lisas de la media. Se sabe que estas células desempeñan un papel decisivo en el transporte normal de lípidos, especialmente colesterol, en la pared arterial. La mayor fracción de colesterol está contenida en las b-lipoproteínas. La sobrecarga de las fibras musculares lisas con estas sustancias determina dos posibles destinos de estas células: pueden necrosarse y liberar tales sustancias o pueden seguir proliferando y formar sustancia intercelular, en particular, fibras colágenas. A su vez, los lípidos liberados pueden hidrolizarse y dejar libres ácidos grasos, que tienen un efecto necrotizante. El tejido necrótico con abundantes grasas constituye el ateroma y el material colágeno neoformado, el componente esclerótico. La proliferación y necrosis de las fibras musculares lisas representa la concepción de Virchow. Es posible que en la sobrecarga de lípidos de las fibras musculares lisas juegue un papel una falla en los receptores celulares. No se conoce exactamente el papel que desempeñan los macrófagos en la patogenia de la aterosclerosis. Está demostrado que se cargan de lípidos y que se transforman en células espumosas. Es

posible que la captación de lípidos sea un mecanismo defensivo que disminuye la cantidad de estas sustancias que siguen la vía aterogénica.

La *American Heart Association* (AHA) elaboró una clasificación morfológica de las placas ateroscleróticas (1). Virmani (2) desarrolló una nueva clasificación resultante de simplificar ésta e integrar los hallazgos anatomopatológicos posteriores. La clasificación de la AHA reconoce 6 tipos de lesiones: 3 pre-ateromatosas (tipos I-III) y otras 3 ateromatosas (tipos IV-VI). Los cambios histológicos precoces (lesión tipo I) son mínimos y difícilmente visibles bajo visión directa. Pequeños grupos de macrófagos que contienen lípidos (células espumosas) se van acumulando preferentemente en regiones de engrosamiento intimal (3). Estos engrosamientos intinales están presentes desde el nacimiento, no obstruyen la luz y suponen una adaptación a fuerzas mecánicas locales.

La línea engrosada es característica de las lesiones tipo II de la AHA. Se encontró en autopsias de niños muertos por causa no cardiológica. Bajo visión directa aparece una línea de color amarillo, en ocasiones un parche o un punto en la cara intimal de las arterias. Microscópicamente se observan acúmulos de células espumosas. Las células musculares lisas intinales también contienen vacuolas lipídicas. En ocasiones también aparecen linfocitos T y mastocitos. La mayor parte de los lípidos se encuentra intracelularmente, la mayoría en los macrófagos, aunque también existe una pequeña cantidad de lípidos extracelulares. Algunas de estas lesiones tipo II siguen progresando a formas más avanzadas, sin embargo, la mayoría no progresan, e incluso alguna desaparece. El hecho de que la lesión progrese, depende fundamentalmente de las fuerzas mecánicas que actúan sobre la pared del vaso. En aquellas personas en las que las lipoproteínas plasmáticas están muy elevadas, existe un flujo aumentado y una acumulación de lípidos en estas áreas. En aquellos sujetos con niveles muy altos de LDL, las lesiones tipo II progresan rápidamente a lesiones más avanzadas, incluso en localizaciones diferentes.

Las lesiones tipo III suponen una forma más avanzada de pre-ateromatosis y son el puente hacia la ateromatosis. Las características microscópicas, además de las que hay en las de tipo II, son la presencia de lípidos extracelulares y partículas. Estos almacenes lipídicos extracelulares reemplazan la matriz extracelular de proteoglicanos y fibras y rechazan las células musculares lisas a otra parte. En este momento todavía no se ha formado un *core* lipídico. El análisis químico revela que estas lesiones contienen más colesterol libre, ácido grasos, esfingomielina, lisocitina y triglicéridos que las lesiones tipo II, pero menos que las de tipo IV. La diferencia en la cantidad de ácidos grasos entre las lesiones tipo I y los grados más avanzados, se explica por el incremento de lípido extracelulares.

Las lesiones ateromatosas avanzadas (tipos IV-VI) se definen histológicamente por el acúmulo de lípidos, células y otros componentes de la matriz extracelular incluyendo minerales. Estas lesiones se asocian con desorganización estructural y engrosamiento de la íntima, así como deformidad de la pared arterial. Asimismo estas lesiones pueden provocar el estrechamiento de la luz arterial y en algunos casos son visibles en la angiografía. Las lesiones tipo IV se caracterizan por la presencia de un *core* lipídico, que resulta del acúmulo organizado de los lípidos extracelulares visibles en las lesiones tipo III (3). Estas lesiones se localizan inicialmente en las zonas de los engrosamientos intinales y por lo menos al principio son excéntricas. Cuando el *core* lipídico se recubre de tejido fibroso (que principalmente es colágeno) hablamos de una lesión tipo V. Estas lesiones ocupan mucha más luz del vaso que las de tipo IV y pueden componerse de múltiples *cores* lipídicos, separados por gruesas capas de tejido fibroso conectivo superpuestos irregularmente. Esto se puede explicar en parte por interrupciones de la superficie de la lesión, hematomas y trombos.

Tanto las lesiones tipo IV como V serán la base de la trombosis coronaria, debido a fisuras, hematomas y/o trombos, pasando entonces a constituir la lesión tipo VI.

La última modificación realizada por Virmani (2) no asume una progresión lineal de las lesiones y por ello sugiere una clasificación basada en la descripción morfológica. La modificación se centra en las formas de lesiones ateromatosas avanzadas. Su esquema se basa en siete tipos de lesión. Estas categorías son: xantoma intimal, engrosamiento intimal, capa fibrosa de ateroma, capa fina de ateroma fibroso, nódulo calcificado y placa fibrocalcificada. La cuarta forma supone un nuevo tipo de ateroma específico no incluido en la clasificación de la AHA. El grosor de esta llamada capa fina es inferior a 65 micras. Esta definición se basa en la medición de 41 placas rotas, de las cuales el 95% de la capa fina era inferior a 64 micras (1). Este tipo de lesión se diferencia de la lesión anterior en la pérdida de células musculares lisas, matriz extracelular e infiltrado inflamatorio. El *core* necrótico que subyace a la capa fibrosa fina es normalmente grande, con zonas de hemorragia, calcificación, así como frecuentemente la presencia de *vasa vasorum* intraplaca (4,5).

Las lesiones con trombosis se clasifican según su afectación por tres procesos distintos: ruptura, erosión o nódulo calcificado. Estas lesiones pueden coexistir en un mismo segmento coronario.

1.1.2. Biología de la placa ateromatosa

1.1.2.1. PLACA ESTABLE.

La morfología angiográfica de las placas asociadas a angina estable es similar a la de las lesiones no complicadas descritas en los estudios postmortem (6). Estas lesiones presentan una línea lisa y son simétricas y excéntricas, con un cuello ancho (7). Al contrario que las lesiones pequeñas ricas en lípidos, las cuales tienden a complicarse, las lesiones severamente estenóticas pero fibróticas suelen ser estables (8). Las estenosis severas progresan a oclusión total más frecuentemente que las de los vasos con lesiones más

pequeñas (9) y presentan con menor frecuencia infarto agudo del miocardio (IAM), entre otras razones por el desarrollo de circulación colateral (10).

La coronariografía es el método más usado para valorar la severidad de una estenosis y se expresa como el porcentaje de luz ocluida en comparación con la zona adyacente del mismo vaso, que presumiblemente es de diámetro normal. La remodelación positiva del vaso deja libre de cambios, virtualmente, la luz del mismo, hasta que la lesión ocupa más del 40% del área luminal, definida como el área comprendida dentro de la lámina elástica interna o hasta que se produce un incremento del 80% del tamaño arterial externo. El porcentaje de estenosis no tiene en cuenta factores potencialmente importantes como la longitud de la lesión o la geometría.

A pesar de las carencias de este sistema de valoración, el porcentaje de estenosis es útil clínicamente como una medida de la obstrucción al flujo, particularmente para estenosis inferiores al 50% o superiores al 70%. El flujo coronario comienza a disminuir con estenosis por encima del 50% y disminuye muy rápidamente por encima del 70%. La angina de esfuerzo y de reposo aparecen con estenosis superiores al 70% y 90% respectivamente.

1.1.2.2. MECANISMOS DE PROGRESIÓN DE LA PLACA. EVOLUCIÓN NATURAL.

Generalmente las lesiones tipo II aparecen ya en la pubertad (3), y van aumentando en número y tamaño hasta los 60 años . En un estudio histológico de personas fallecida en la pubertad, el 65% presentaba lesiones tipo I o II e incluso un 8% presentaba lesiones más avanzadas. La causa a estas edades, no es el incremento de los lípidos, sino otros factores como el incremento en la presión arterial (11). Las lesiones tipo III aparecen tras la pubertad y son el puente hacia las formas más avanzadas. Las lesiones tipo IV lo hacen al final de la tercera década, y los tipos V y VI se presentan en personas de mediana edad. Esta es la evolución natural, pero numerosos mecanismos influyen en la progresión de la placa: la ruptura silente de la placa, hemorragia intraplaca y neovascularización.

A) Ruptura Silente de la Placa.

Las placas complicadas con trombosis no oclusiva o fatal pueden contribuir al incremento de tamaño de la lesión (12). El trombo se forma por el contacto de las células endoteliales y la luz del vaso, de modo que se producen localmente citokinas y moléculas reguladoras del crecimiento, que presumiblemente producen cambios en las células musculares lisas, favoreciendo así la proliferación, migración y síntesis de colágeno, lo cual desencadena la organización de depósitos trombóticos. Es por tanto un factor que contribuye al aumento de la lesión.

B) Hemorragia Intraplaca.

Es un evento común en las lesiones ateroscleróticas avanzadas. En un estudio postmortem de 100 pacientes con muerte súbita no relacionadas con IAM, se encontró una asociación entre hemorragia intraplaca, incremento de tamaño del core necrótico, e inestabilidad de la lesión en placas coronarias (12). El mecanismo es la retención de colesterol de la membrana de los eritrocitos y células espumosas (13). Un modelo animal en conejos nos enseña que los eventos agudos hemorrágicos promueven el acúmulo de colesterol libre y macrófagos (12), provocando así el crecimiento agudo de la placa aterosclerótica.

C) Neovascularización.

La neovascularización es un factor clave en la progresión de la placa aterosclerótica debido al suministro de lipoproteínas, células inflamatorias, y radicales libres de oxígeno (14). La neovascularización se debe a un estado de hipoxemia relativa debido al engrosamiento endotelial, lo cual provoca un incremento de factor de crecimiento endotelial (VEGF) y otros factores de crecimiento angiogénico (15).

1.1.2.3. PLACA VULNERABLE.

La placa vulnerable es una forma de lesión susceptible de convertirse en inestable y promover la trombosis, causando por ello la obstrucción parcial o completa del vaso. Esto define el síndrome coronario agudo, que se manifiesta clínicamente como angina, IAM sin elevación del ST, IAM con elevación del ST o muerte súbita cardíaca. Las lesiones tipo IV o V que se complican con la ruptura de la superficie (hematoma o trombosis) se convierten en lesiones tipo VI. Aunque la complicación de la placa es la base de la trombosis coronaria, hay que tener en cuenta también que para que ello ocurra es necesaria la activación de la coagulación, es decir, es necesaria la implicación de otros factores sistémicos, como niveles altos de fibrinógeno en plasma (16), niveles altos de LDL sérico (17), tabaquismo (18), incremento del inhibidor del activador del plasminógeno tipo I, así como de lipoproteína A (19). El objetivo terapéutico es identificar precozmente esas lesiones precursoras antes de que ocurra el evento agudo.

La causa más frecuente de trombosis coronaria es la ruptura de la placa. La lesión tipo IV de Virmani (capa fina de ateroma fibroso) se considera como la lesión precursora de la ruptura de la placa. Se caracteriza histológicamente por un *core* necrótico rodeado de una fina capa de macrófagos. Las células musculares lisas están ausentes o son escasas. Esta lesión se diferencia de la placa rota en que el tamaño del *core* necrótico es menor, hay menor infiltrado de macrófagos y menor calcificación. Más del 50% de este tipo de lesión se localizan en segmentos proximales de las principales arterias coronarias (DA, Cx, CD). Otro 30% se localiza en segmentos medios y el resto en porciones distales. Esta distribución es la misma que la de las placas complicadas. La infiltración monocitaria del trombo se correlaciona con la presencia de trombo oclusivo y se cree que los monocitos circulantes interaccionan con el factor tisular propagando así el trombo agudo formado a raíz de la ruptura de la placa. Los monocitos teñidos con mieloperoxidasa y neutrófilos se encuentran

en la capa fibrosa. Mayores concentraciones de estos monocitos se correlacionan con trombos oclusivos más grandes . La mieloperoxodasa, a través del incremento de LDL oxidado, es responsable de la ruptura de la capa fibrosa mediante la producción de ácido hipocloroso (20). El grado de ruptura de la placa determina la gravedad de la presentación clínica. Si sólo se rompe la superficie endotelial de la lesión, el estímulo trombogénico es más limitado, provocando la formación de un trombo mural que a lo sumo contribuirá al crecimiento de la lesión. Si la ruptura es más profunda, como una fisura, puede ocurrir una oclusión trombótica, que incluso puede ser repetitiva, dando lugar a síntomas de angina inestable. Si la ruptura es más profunda, con exposición del *core* lipídico, colágeno, factor tisular u otros elementos, se forma un trombo más persistente dando lugar a IAM con elevación del ST (21). Aproximadamente el 70% de las lesiones en pacientes con angina inestable, tenían una estenosis inferior al 50% en una primera coronariografía (22).

1.1.2.4. PLACA EROSIONADA.

Las placas erosionadas suelen ser excéntricas y calcificadas. A menudo presentan una ausencia de endotelio, siendo la capa media más gruesa, rica en células musculares lisas y matriz extracelular (23), así como escasos macrófagos y linfocitos.

La localización más frecuente de placa erosionada es la DA proximal (66%) seguida de la CD. Las erosiones suponen el 40% de los casos de muerte súbita cardíaca por trombosis coronaria (2). Los factores de riesgo para la erosión están mal estudiados y son diferentes de los de la ruptura. Se asocia con el hábito tabáquico, especialmente en mujeres. Los pacientes con eventos isquémicos por este motivo suelen ser jóvenes y las lesiones son menos estenosantes que en los casos de ruptura. Las placas erosionadas representan el 80% de las trombosis agudas que ocurren en mujeres por debajo de los 50 años .

1.1.2.5. NÓDULO CALCIFICADO.

Es la lesión menos frecuentemente relacionada con la trombosis coronaria. Consiste en láminas calcificadas sin un *core* necrótico. La cara luminal presenta rupturas en la lámina de calcio, formaciones de calcio, fibrina con una capa irregular y encima, el trombo. Se suele observar en pacientes de edad más avanzada, de sexo masculino, se presenta con mayor frecuencia en las carótidas y se relaciona más frecuentemente con la presencia de hemorragia en la placa.

1.1.2.6. CALCIFICACIÓN CORONARIA.

La calcificación se correlaciona positivamente con la presencia de placas. La calcificación coronaria está presente en el 46% de las personas de menos de 40 años, el 79% entre los 50 y 60 años y el 100% de las personas de más de 60 años. La calcificación coronaria se presenta con un retraso de 10 años en las mujeres con respecto a los hombres, igualándose su incidencia en la octava década de la vida (24). Las erosiones de placa no suelen presentar calcificación, pero si las rupturas abruptas. Los nódulos calcificados, tal y como su nombre indica, suelen tener la mayor cantidad de calcio, pero raramente se relacionan con trombosis aguda y suelen presentarse en la coronaria derecha o descendente anterior de individuos de mayor edad.

1.1.2.7. ECTASIA CORONARIA.

Los términos ectasia coronaria y aneurisma coronario han sido usados como si fuesen equivalentes. Se definen como un diámetro arterial 1,5 veces mayor que el diámetro de la misma arteria en un segmento sano (25). Más de la mitad presentan ateromatosis. Otras condiciones relacionadas con la ectasia coronaria son las enfermedades inflamatorias e infecciosas tales como sífilis, enfermedades del tejido conectivo y la enfermedad de

Kawasaki (26). Existen varias hipótesis para explicar el desarrollo de ectasias. Existe evidencia de que el óxido nítrico juega un papel importante, mediante la sobreestimulación crónica del endotelio (27). La sobreexpresión de metaloproteinasas y enzimas relacionados con la proteólisis de la matriz extracelular contribuyen también al desarrollo de esta enfermedad. Lamblin (28) encontró un polimorfismo 5A/5^a de la metaloproteinasa 3 (MMP-3) en pacientes con enfermedad coronaria ectásica. Recientemente se ha publicado una relación entre esta enfermedad y niveles elevados de mediadores inflamatorios (como IL-6 o VCAM-1) y moléculas de adhesión intercelular (ICAM y Selectina-E).

1.1.2.8. OCLUSIÓN CORONARIA TOTAL CRÓNICA.

Se define como la presencia de oclusión arterial total de al menos 6 semanas de duración. No hay muchos datos histopatológicos de estas lesiones. Sólo se publicaron dos estudios que incluyen un total de 71 pacientes (29). Se asume que la oclusión total crónica se forma a partir de una ruptura total de una placa (30). El trombo y el colesterol son gradualmente sustituidos por colágeno y por calcificación en algunos casos. Aproximadamente el 50% de las oclusiones totales crónicas no están totalmente ocluidas cuando se examinan histológicamente (29). Un hallazgo angiográfico muy frecuente es la presencia de neovascularización a partir de las arterias contralaterales no ocluidas. Con frecuencia se encuentra gran cantidad de células inflamatorias en la íntima de las oclusiones totales crónicas, las cuales juegan un papel muy activo en la neoangiogénesis y en la progresión de la lesión aterosclerótica (31). Existe también un tipo de placas, que son las llamadas “placas suaves”, compuestas por células espumosas, poco tejido fibroso y canales neovasculares. Son más frecuentes en oclusiones de menos de un año. Estas lesiones son más fáciles de atravesar con las guías de angioplastia que las placas duras, que se asocian con oclusiones más antiguas, y presentan mayor contenido de tejido fibroso y calcio.

1.1.3. Enfermedad coronaria no ateromatosa

1.1.3.1. DISECCIÓN ARTERIAL CORONARIA.

Fuera del contexto de la realización de un ICP, el desarrollo espontáneo de una disección de una arteria coronaria es un fenómeno muy raro. En este caso, suele subyacer una enfermedad del tejido conectivo como es la enfermedad de Marfan. Lo que ocurre en estos casos es una necrosis quística de la media. Normalmente ocurren por una disección a partir de un hematoma disecante de aorta. Otras enfermedades son la enfermedad de Ehlers-Danlos y enfermedades de depósito (32).

Ocurren con mayor frecuencia en mujeres de edad joven (75%), preferentemente embarazadas y en el periparto (el 30% de los casos) (33). Se debe a los cambios experimentados en el tejido conectivo dependiente de la progesterona.

1.1.3.2. VASCULITIS CORONARIA.

Es una enfermedad rara y muy variable en su presentación. La forma más frecuente en la infancia ocurre en el contexto de la enfermedad de Kawasaki, de modo que hasta el 15% de los niños presentan afectación coronaria. Se supone que existe un desencadenante infeccioso (34). Otras enfermedades sistémicas con afección coronaria son la Panarteritis Nodosa (que presenta afectación coronaria en el 50% de los casos) y la arteritis de células gigantes. En ocasiones y aunque es muy poco frecuente, aparece una vasculitis coronaria aislada. La presencia de infiltrados adventiciales de células B y células dendríticas, que frecuentemente recuerdan al tejido linfóide asociado a mucosas, sugiere que la producción de inmunoglobulinas está ocurriendo en las proximidades más inmediatas al vaso afectado (35).

1.1.3.3. RADIACIÓN MEDIASTÍNICA.

En los casos de pacientes tratados con radiación mediastínica, está descrita una fibrosis esclerosante de la íntima hasta en un 3% de los pacientes. Ello ocurre sin un incremento en el acúmulo de lípidos en la íntima. Normalmente se acompaña de una fibrosis adventicial.

1.1.3.4. ABUSO DE COCAÍNA.

La cocaína y sus derivados afectan a las arterias coronarias provocando un espasmo de las mismas y trombosis. Puede provocar un IAM o una muerte súbita en cualquier sujeto con coronaria sanas, aunque lo más común es que la cocaína cause la trombosis coronaria sobre una placa preexistente. Asimismo el proceso aterosclerótico está acelerado en los pacientes que abusan de la cocaína.

1.2. INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO.

1.2.1. Tecnología del stent coronario

1.2.1.1. INTRODUCCIÓN.

La tecnología del stent ha evolucionado rápidamente desde la introducción de la angioplastia hace treinta años hasta convertirse actualmente en la técnica más empleada para el tratamiento de las lesiones coronarias. Surgen como evolución de la angioplastia simple inicial. Aunque los principios que rigen la utilización de los *stents* no son complejos, el diseño de éstos ejerce un profundo efecto en su funcionalidad. El *stent* es un dispositivo mecánico que mantiene abierta la luz vascular mediante el andamiaje del vaso, que recrea una luz más circular y alisa el contorno interno de la arteria. La forma, el grosor, el recubrimiento y la selección del material son sólo algunos de los factores que cabe considerar en el diseño de

los *stents*. Los materiales utilizados en los *stents* consisten en diferentes aleaciones metálicas. El acero inoxidable 316L (una aleación de hierro, cromo y níquel), las aleaciones de cromo-cobalto y las de titanio son las más empleadas. Las dos primeras se encuentran en los *stents* expandibles con balón, los tipos de stent mas empleados actualmente.

Uno de los primeros inconvenientes constatados fue la rápida reestenosis por proliferación de la íntima . Hoy en día las complicaciones son bajas, con una mortalidad del 0,3 %, una tasa de revascularización quirúrgica emergente de 0,2 %, y una tasa de infarto agudo de miocardio de 0,6% (36).

En el año 2001 comenzaba una nueva era con la introducción del stent liberador de fármacos. Sin embargo en 2004 surgen los primeros y preocupantes datos de trombosis tardía de los nuevos stent (37). Ello tiene la consiguiente respuesta en el desarrollo de nuevos productos. Los stent actuales se componen de 3 pilares fundamentales: la plataforma del stent, el componente farmacológico activo, y el vehículo transportador del agente farmacológico (usualmente un polímero) que controla la liberación del fármaco. Sin embargo sigue siendo motivo de preocupación la incidencia de reestenosis intrastent y de la trombosis tardía como se desprende del trabajo de Schwalm (38) en el cual se constata que durante el periodo de 2005-2010 la complicación de la reestenosis intrastent fue incrementando de 4,3% (2005) hasta situarse en 6,1% (2010), conforme datos obtenidos de los registros de Suecia.

1.2.1.2. LA ANGIOPLASTIA SIMPLE Y LA LLEGADA DE LOS STENT CORONARIOS.

La angioplastia simple como tratamiento de las lesiones coronarias fue practicada por primera vez en el año 1977 (39). Uno de los problemas iniciales fue la oclusión abrupta del vaso coronario, que frecuentemente precisaba de la realización de cirugía coronaria emergente (40). Como medida para solucionar estas complicaciones de la angioplastia

simple, surgen en el año 1986 los stent que hoy conocemos como convencionales (BMS), de modo que inicialmente consiguieron reducir la tasa de cirugía emergente a menos del 0,5% y disminuyeron los ratios de reestenosis del 30-40% de la angioplastia simple, al 20-25% con el uso de los stent convencionales (41). Sin embargo, surge el contratiempo de la trombosis aguda del stent con un riesgo del 18% en las dos primeras semanas (42). Ello se debe a que el stent es un cuerpo extraño sobre cuya superficie se produce la agregación plaquetaria. La colocación del stent en la cual se aplica alta presión puede lesionar el endotelio vascular provocando en consecuencia la cascada de activación plaquetaria. Todo ello a pesar de una agresiva terapia de anticoagulación y antiagregación plaquetaria, que a su vez provocan sus subsecuentes problemas de sangrado. El término medio terapéutico se encontró en la administración de doble terapia antiagregante en el primer mes tras la implantación del stent (43). Con estas mejoras, el uso del stent ha ido incrementándose gradualmente hasta que en el año 2005 registró una tasa de implante del 88 % de 912.801 procedimientos de revascularización coronaria realizados en Europa (36).

1.2.1.3. DESARROLLOS EN EL STENT CONVENCIONAL (BMS).

Las primeras experiencias con stent coronarios consisten en un muelle autoexpandible y flexible denominado Wallstent (Boston Scientific, Natick, MA, USA), que fue implantado en arterias coronarias humanas por primera vez en el año 1986 .

Surgieron asimismo los stent expandidos con balón como el Gianturco-Roubin stent (Cook Cardiology, Bloomington, USA), Wiktor stent (Medtronic, Minneapolis, USA) o el Palmatz-Schatz stent (Cordis, Warren, NJ, USA).

1.2.1.3.1. STENT CONVENCIONALES DE CROMIO-COBALTO.

Los primeros stent estaban contruidos en acero inoxidable 316L, ya que este material tiene la suficiente fuerza radial para sostener la pared arterial, baja incidencia de enrollamiento espontáneo y es radioopaco. Sin embargo el cromo-cobalto presenta mayor resistencia radial y mejor radioopacidad, permitiendo así desarrollar los stent con estructuras de menor grosor con la consecuencias que ello implica (44,45). El cromo-cobalto es la base para el stent Driver (Medtronic Inc, Minneapolis, USA) y Multi-link Vision (Abbot vascular, Santa Clara, Ca, USA).

1.2.1.3.2. STENT CUBIERTO

El concepto de un stent coronario recubierto con vena autóloga fue inicialmente usado para el tratamiento de aneurismas coronarios (46). Posteriormente stents específicos fueron desarrollados para el tratamiento de aneurismas y perforaciones.

El stent expandible con balón Jostent (Comed Internacional, Sweeden) se compone de una capa de politetrafluoretileno expandido entre dos stent de acero inoxidable, y se usa para sellar perforaciones y aneurismas, sin embargo, tiene más incidencia de reestenosis que los demás stent. Presenta asimismo mayor riesgo de trombosis tardía (47).

El stent autoexpandible Symbiot (Boston Scientific, Natick, MA, USA) consiste en un stent de nitinol (Niquel-tinanio) entre dos capas de PTFE, fue desarrollado para el tratamiento de lesiones friables de bypass de vena, con el objetivo de prevenir la embolización distal. Aunque inicialmente parecía efectivo, presentó una mayor tendencia a la reestenosis en comparación con el stent convencional, sin ningún efecto beneficioso sobre los eventos adversos intrahospitalarios.

1.2.1.3.3. STENT CON REVESTIMIENTO PASIVO

Un gran número de revestimientos “pasivos” fueron asociados a las superficies de los stent con el objetivo de reducir la reestenosis y la trombosis. El ensayo Benestent II usando un recubrimiento de heparina sobre el stent Palmatz-Schatz combinado con doble terapia antiagregante, confirmó la superioridad de éste frente al stent no recubierto (48).

Con respecto al stent no recubierto, el stent con recubrimiento pasivo prometía excelente comportamiento in vitro, como menor proliferación neointimal, trombogenicidad reducida y endotelización superior. Pero in vivo, obtuvo resultados peores que el stent no recubierto (49). Ni el recubrimiento con silicio ni con carbono lograron mostrar diferencias significativas con respecto a los stent no recubiertos (50).

Finalmente, el stent recubierto de titanio-óxido nítrico fue comparado con el stent simple de acero inoxidable con alentadores resultados (51).

Más recientemente el Titan 2 Bio-active stent (Hexacath, Rueil-Malmaison, Francia) fue comparado con el stent liberador de paclitaxel Taxus (Boston Scientific) en el IAM. Tras 6 meses no había diferencias en la incidencia de eventos adversos cardíacos importantes, *major adverse cardiac events* (MACEs), y la incidencia de trombosis de stent era más baja, sin alcanzar la significación con el stent Titan 2 Bio-active (52).

1.2.1.4. PRIMERA GENERACIÓN DE STENT LIBERADOR DE FÁRMACOS (DES)

En el año 2002 se aprobó el tratamiento con stents liberadores de fármaco, *drug eluting stent* (DES), en humanos tras mostrar in vitro una drástica reducción de la tasa de reestenosis en comparación con los stent convencionales (53-56). Esta reducción se constató posteriormente en la práctica clínica con una reducción de reestenosis en torno al 60-80% (55-57). En consecuencia, el uso de estos stent fue aumentando hasta lograr una

penetración en el mercado de algunos países superior al 90%. En Europa más de 220.000 DES fueron implantados en el año 2005.

El stent liberador de sirolimus, Cypher (Cordis, Warren, NJ, USA) consiste en una plataforma de acero inoxidable recubierto de un polímero permanente (acetato de polietileno-co-vinilo (PEVA) y poli-n-butil-metacrilato (PBMA) que contiene sirolimus a dosis de 140 mcg/cm², del cual el 80% se libera en 30 días (58). El Sirolimus (rapamicina) es un antibiótico macrólido lipofílico que asimismo posee propiedades antiinflamatorias, antiproliferativas e inmunodepresoras. Sus propiedades inmunosupresoras hicieron que fuera autorizada por la FDA para el trasplante renal en 1999 (32). Fue descubierto en 1965 por la compañía Ayerst Research Laboratories en una muestra de tierra de la isla de Pascua (Rapa Nui), por lo que también se denomina rapamicina y se obtiene del hongo *Streptomyces hygroscopicus*. Ejerce su efecto inhibiendo la división celular entre G1 y S, lo que inhibe la proliferación celular. Se une a un receptor intracelular, la proteína ligadora FKBP12 (FK506-binding protein 12), y el complejo resultante inhibe la actividad de la tirosinasa mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*), que es esencial para la activación de células T y la proliferación celular (59). El stent Cypher demostró el potente efecto inhibidor de la proliferación neointimal de este fármaco. El Sirolimus también se emplea con los stents Yukon DES, Supralimus y Firebird.

Los estudios iniciales del stent liberador de sirolimus demostraron una casi completa abolición del crecimiento de la neointima (60) que fue confirmado en el ensayo RAVEL. Esta beneficiosa reducción de la reestenosis fue confirmada posteriormente en diversos estudios patrocinados por la industria y en los registros de los cardiólogos intervencionistas (53,56,61,62). No obstante, las acciones biológicas potencialmente adversas del sirolimus incluyen el envejecimiento acelerado de las células endoteliales progenitoras, el aumento de factor tisular y un incremento en la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno I

(PAI-1) (63). En la práctica clínica, el stent liberador de sirolimus afecta desfavorablemente la función endotelial, lo cual contribuye a la aparición de eventos clínicos adversos (64).

El stent liberador de paclitaxel Taxus (Boston Scientific) incorpora una plataforma de acero inoxidable, con un polímero permante (poly-estireno-b-isobutileno-b-estireno) combinado con 1 mcg/mm² de paclitaxel (58).

La liberación de paclitaxel es bifásica, con una liberación masiva temprana a las 48 horas y una fase de liberación lenta durante 2 semanas. Sin embargo el 90 % de paclitaxel permanece rodeando el polímero (65). El Paclitaxel es un agente antineoplásico obtenido de la corteza del árbol *Taxus brevifolia* en 1967 y comercializado por la farmaceútica Bristol Myers Squibb en 1993 con el nombre de Taxol®. Ejerce su acción a través de la inhibición de la migración y proliferación de los microtúbulos que frenan el ciclo celular en la fase M. Sin embargo, el paclitaxel también incrementa la expresión de factor tisular en las células endoteliales e incrementa la expresión de PAI-1 (63). Se emplea en el tratamiento del cáncer de pulmón, ovario y mama. Es altamente lipofílico, insoluble en agua y tiene un efecto intracelular de larga duración. A altas concentraciones, como se usa en el tratamiento del cáncer, el fármaco es citotóxico, mientras que a bajas concentraciones, como las que se emplean en los *stent* farmacoactivos (DES), es citostático (66). El stent Taxus fue el primer en emplear el paclitaxel como agente antiproliferativo. Recientemente han aparecido en el mercado otros stents que emplean paclitaxel: CoStar, Pico Elite, Axxion, Coroflex Please e Infinnium.

A pesar de estos beneficiosos efectos iniciales de los DES existen problemas tardíos (> 1 año) como la trombosis del stent debido a la endotelización tardía y a pesar de doble terapia antiplaquetaria (58,67-69). El seguimiento a largo plazo sugiere que el riesgo de trombosis se mantiene hasta 3 años y sin evidencia de disminución.

Los factores relacionados con un incremento del riesgo de trombosis son: diámetro arterial pequeño, malposición del stent, longitud elevada, disecciones residuales, baja fracción de eyección, diabetes mellitus, edad avanzada, fallo renal, tratamiento de bifurcaciones, y tratamiento de reestenosis intrastent (67,70-73).

Otros factores de reestenosis apuntan hacia la ausencia de recubrimiento neointimal (58) o la persistencia de polímero tras la liberación del fármaco (74).

No obstante, el mecanismo por el cual existe el riesgo de reestenosis de los DES, permanece sin esclarecer.

Un ensayo que incluye a 18.000 pacientes (75) no encontró diferencias de mortalidad entre stent liberadores de sirolimus, paclitaxel y stent convencionales. El riesgo de IAM es inferior con stent liberador de sirolimus y BMS. Asimismo el stent liberador de paclitaxel presenta mayor riesgo de trombosis tardía. No obstante, existe una gran cantidad de registros a largo plazo (76-78) que no consiguen demostrar una menor mortalidad y trombosis de los stent liberadores de fármacos en comparación con los BMS.

La excepción fue el registro sueco SCAAR que evidenció un incremento de mortalidad en los pacientes portadores de DES implantados en los años 2003 y 2004 (69). No obstante, una cohorte de pacientes en el año 2005, negó ese aumento de mortalidad. Cabe destacar que en 2003, el uso de DES suponía un 22 %, y en 2005 el 55%, de modo que cabe suponer que su uso estaba restringido en el año 2003 a los peores casos (79,80). Las indicaciones fuera de guía (como el tratamiento de bifurcaciones, IAM, bypass de safena etc.) presentan los peores resultados (81,82). Las indicaciones fuera de guía ocurren en el 50% de los casos de implante de DES y éstos se comportan mejor que los BMS incluso en estas situaciones, con reducciones significativas en reestenosis y sin incremento de eventos adversos (83,84).

1.2.1.5. SEGUNDA GENERACIÓN DE STENT LIBERADORES DE FÁRMACOS.

La segunda generación de los DES siguen siendo ampliamente usados a día de hoy. La mayoría usan una plataforma de cromo-cobalto y recubrimientos de polímeros biocompatibles.

El stent liberador de zotarolimus denominado Endeavor (Medtronic, Santa Rosa, CA, USA) se usa a día de hoy en Europa y América. Se compone de una estructura de cromo-cobalto, con un polímero de fosforilcolina biomimética y un análogo de sirolimus llamado zotarolimus. Fue desarrollado por Abbott Laboratories como ABT-578 y posteriormente rebautizado con el nombre de zotarolimus, es un análogo sintético del sirolimus que posee un anillo tetrazólico en la posición 42 de la molécula, lo que le diferencia estructuralmente de la rapamicina (85). Ha sido evaluado en 2 plataformas distintas: el stent EndeavorTM y el stent ZomaxxTM. Un rasgo relevante es que el 70% se libera sobre 30 días siendo los resultados en la práctica clínica buena con una tasa de MACEs al año de tan solo un 2% (ensayo FIM). El seguimiento a 4 años de dicho estudio evidenció una tasa de trombosis del 1%. En un ensayo clínico randomizado a largo plazo, se confirmaron los beneficios y superioridad frente a los BMS (86). Este beneficio se mantiene tras un seguimiento de 24 meses.

El stent liberador de everolimus llamado Xcience V (Abboth Vascular, Santa Clara, CA, USA) consiste en la plataforma de cromo-cobalto del stent Multi-Link Vision. La dosis de everolimus con la que se carga el polímero es de $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ de área de *stent*. No tiene una segunda capa polimérica externa que actúe de barrera y el fármaco se libera en un 70% en los 30 días posteriores al implante y de forma completa a los 120 días (56). La curva de liberación de fármaco es similar a la observada con el *stent* Cypher.

El everolimus es un análogo sintético derivado del sirolimus siendo desarrollado y comercializado por la compañía farmacéutica Novartis con el nombre de Certican[®]. Tiene un

grupo hidroxietilo en unión covalente en la posición 40 de la molécula. Es un potente agente antiproliferativo e inmunodepresor que se emplea en la clínica en programas de trasplante renal y cardiaco. En comparación con el sirolimus, es absorbido localmente por el tejido de forma más rápida y muestra un mayor tiempo de residencia y actividad celular (87). Aunque su primera aplicación en los DES llegó de la mano de Biosensors International con la plataforma S-Stent y un polímero bioabsorbible (estudios FUTURE I y II), actualmente se emplea en el stent Xience™ V.

En el estudio FIM, se mostró la superioridad frente al BMS Vision (56). Tras un seguimiento de dos años no se evidenció ningún caso de trombosis (88). En el ensayo SPIRIT, donde se compara el stent liberador de everolimus y paclitaxel, no se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre los dos stent en términos de MACEs tras un seguimiento de 6 meses (89).

1.2.1.6. RECUBRIMIENTOS DE STENT.

La primera generación de stent farmacoactivos incorporó un polímero permanente para la liberación controlada de fármacos. La siguiente generación de stent recubiertos está usando materiales biocompatibles más complejos para alcanzar dicho objetivo, como por ejemplo el polímero de fosforilcolina usado en la segunda generación del stent Endeavor que aunque no es degradable es un componente natural de la membrana celular considerándose por ello biocompatible.

Un gran número de stents incorporarán nuevos polímeros completamente biodegradables, siendo los más comunes el PLA y el PLGA, que se metabolizan completamente degradándose en agua y CO², dejando libre un stent convencional tras la liberación total del fármaco.

Otros conceptos incluyen el hecho de evitar el uso de polímero por completo. Un stent de acero inoxidable con microporos (Yukon, Translumina, Germany), ofrece el potencial de controlar las dosis de fármacos (90). El sistema es terapéuticamente efectivo con rapamicina (91).

Hoy en día está en desarrollo un recubrimiento de hidroxiapatita nanoporosa (un derivado cristalino y biocompatible del fosfato de calcio) que permite asimismo controlar la dosis de fármaco antirreestenótico. Un stent de acero inoxidable recubierto con óxido de aluminio nanoporoso y tacrolimus mostró resultados decepcionantes con evidencia de que partículas liberadas del recubrimiento contribuyen a la hiperplasia neointimal (92).

1.2.1.7. OTROS FÁRMACOS Y COMBINACIONES EN EL RECUBRIMIENTO DEL STENT

Un análogo del sirolimus es el biolimus A9, fármaco registrado por la compañía Biosensors International (Singapur), cuya diferencia con la rapamicina es un nuevo grupo ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$) en la posición 28-O de la molécula. Tiene propiedades inmunodepresoras y antiinflamatorias potentes. Es más lipofílico que la rapamicina, por lo que su difusión a los tejidos es más rápida y alcanza su concentración terapéutica en menor tiempo. Al igual que la rapamicina, se une a la proteína FKBP12, pero bloquea el ciclo celular en la fase G0 (93).

Se emplea en los stent Biomatrix y Nobori, que comparten el poliácido láctico (PLA) como polímero, así como en el *stent* Axxess para bifurcaciones coronarias y en el Xtent.

El biolimus A9 ha sido evaluado en dos stent recubiertos de polímero biodegradable (Biomatrix, Biosensors International, Singapore & Nobori, Terumo, Japan), en los cuales alrededor del 70 % del fármaco se libera en 30 días, seguido de una liberación mantenida durante varios meses. En ambos stents, el fármaco se aplica en la cara luminal exclusivamente. El stent Nobori demostró una superior inhibición neointimal tras 9 meses que el stent recubierto de paclitaxel (94).

El tacrolimus es un macrólido obtenido del hongo *Streptomyces tsukubaensis*, descubierto en 1984 y cuyo mecanismo celular es diferente al sirolimus. El fármaco, inicialmente conocido como FK-506 en relación con su mecanismo de acción, es propiedad de la compañía Astellas Pharma Inc. y está comercializado con el nombre de Prograf®. Fue aprobado por la FDA en 1994 para su empleo en el trasplante de corazón, pulmón, riñón, intestino, páncreas, piel y córnea. También se usa como crema en el tratamiento de las dermatitis atópicas. El tacrolimus actúa mediante el bloqueo de FKBP12 uniéndose a dicha proteína ligadora FKBP12 inhibiendo mTOR, pero su acción es similar a la ciclosporina, es decir, inhibe la secreción de interleucina (IL) 2, interferón gamma y factor de necrosis tumoral (95). El efecto celular es el de mantener células en fase G0, en la cual pueden ejercer su función pero no reproducirse. Es el fármaco del *stent* JANUS (Sorin Biomedica Cardio, Italy) que en un trabajo de Morice (96) resultó no ser superior a un BMS.

La empresa Mahoroba (Kaneka, Japon) desarrolla desde hace unos años un *stent* recubierto con el biopolímero PLGA y tacrolimus.

El pimecrolimus es un análogo del tacrolimus derivado de la ascomicina, miembro de la familia de los macrólidos. Es un agente inmunodepresor y un potente antiinflamatorio desarrollado por la farmacéutica Novartis. Ejerce su efecto inhibiendo la producción y liberación de citocinas proinflamatorias. Comercializado como Elidel™, se emplea en el tratamiento de la dermatitis atópica. Existen estudios preclínicos en el modelo porcino, en los que se ha observado una significativa reducción de la inflamación y la proliferación neointimal a 28 días. Conor Medsystems emplea el pimecrolimus con su plataforma Conor en el *stent* Corio™ y asociado con paclitaxel en el *stent* SymBio™. Biotronik tiene en su programa de DES el *stent* ProGenic™, con *stent* de cromo-cobalto, polímero biodegradable de PLA y pimecrolimus. Ha sido estudiado sólo y en combinación con paclitaxel. Presenta múltiples efectos antiinflamatorios incluyendo la inhibición de IL-2 por la vía de la inhibición de la calcineurina.

El stent Synchronnium (Sahajanand Medical Technologies, India) consiste en un stent de acero inoxidable recubierto con un polímero biodegradable que incorpora sirolimus y heparina. La adición de heparina ayuda a disminuir la trombogenicidad del stent. Las dos drogas se liberan conjuntamente en un plazo aproximado de 50 días. Los resultados iniciales son alentadores.

El Genistein es un poliestrógeno isoflavonoide que está siendo estudiado en combinación con sirolimus. Los flavonoides tienen un gran número de efectos potenciales beneficiosos incluyendo la antiagregación plaquetaria, propiedades antiinflamatorias y antioxidantes.

Otra alternativa es el stent Genous recubierto con anticuerpos monoclonales CD34 que capturan células progenitoras endoteliales circulantes y de este modo fomentan la rápida endotelización y reducen el riesgo de trombosis. El stent capturador de células progenitoras endoteliales parece ser efectivo en pacientes estables (97) y en el contexto de IAM (98).

Una nueva diana terapéutica es la liberación local de anticuerpos anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), lo cual debería disminuir la formación de vasa vasorum y por ello contribuir a la estabilidad de la placa ateromatosa. El stent de acero inoxidable liberador de bevacizumab (Avastin) BiodivYio 316L usa un polímero de fosforilcolina impregnado con bevacizumab, del cual el 80% se libera en 48 horas. Los 20 pacientes incluidos en el estudio FIM permanecieron libres de eventos adversos durante el período de seguimiento (99).

1.2.1.8. PLATAFORMAS COMPLETAMENTE BIODEGRADABLES.

Los requisitos básicos de un stent biodegradable son la capacidad para una liberación farmacológica controlada y sostenida, la suficiente resistencia mecánica, evitar la deformidad del stent, y ser compatible con pruebas de imagen no invasivas como son la RMN y el TAC. Conceptualmente, una vez que son completamente absorbidos, sólo debe quedar la pared

del vaso tratado, sin residuos y sin interacciones potencialmente adversas con la coronaria. Asimismo el riesgo de trombosis a medio y largo plazo debería ser bajo. Además, tras la absorción, las propiedades vasomotoras deberían recuperarse por completo, disminuyendo la dificultad de futuros intervencionismos percutáneos o cirugías.

La seguridad de un stent completamente biodegradable (Igaki-Tamai; Igaki medical planning, Japan) no recubierto, de ácido láctico poli-L (PLLA), ya ha sido estudiada (100), presentando su desarrollo un reto desde el punto de vista tecnológico.

Un stent de PLLA liberador de everolimus (BVS; Abbott laboratories, IL, USA), ha sido sometido recientemente a evaluación clínica, con resultados alentadores. El stent consiste en una estructura básica de PLLA con recubrimiento de ácido láctico poli-DL (PDLLA) liberador de everolimus (101). Los dos polímeros se hidrolizan en ácido láctico. En un modelo porcino la reducción de masa fue de un 30% en 12 meses, con una reducción de masa del 60% tras 18 meses de implantación. Las propiedades mecánicas del stent parecen favorables. El stent es radioluciente pero contiene dos marcadores de platino en cada extremo (102). El 99% de la estructura estaba recubierta de tejido tras 6 meses, lo cual sugiere que el riesgo de trombosis tardía es muy bajo (101). El estudio angiográfico mostró que a medida que el stent se degrada, las propiedades de andamiaje son insuficientes.

Otro stent degradable basado en polímero que todavía está en fase de estudio es el stent REVA de policarbonato derivado de tyrosina (REVA Medical, San Diego, CA, USA). Tiene la ventaja de ser radioopaco, lo cual permite la visualización directa bajo fluoroscopia estándar.

Aparte de los stent completamente biodegradables basados en polímeros, el magnesio es una alternativa prometedora. El stent de metal absorbible (AMS, Biotronik, Bulach, Switzerland) consiste en una estructura de magnesio bioabsorbible, con características mecánicas similares que el acero inoxidable y degradación completa en torno a los 56 días (103). El stent es completamente radioluciente, y tiene dos marcas radioopacas en los

extremos. Ya existe una versión liberadora de fármaco, dado el alto índice de reestenosis, el cual tal vez sea debido a la degradación excesivamente rápida del stent y por ello un deficiente andamiaje del vaso.

1.2.1.9. LOS STENT FARMACOACTIVOS EN LA ACTUALIDAD

En cuanto a la cuestión de ¿cuándo deben usarse los stent farmacoactivos?, es ésta una pregunta difícil, y la respuesta depende de factores relacionados con el paciente y factores económicos. No hay duda de que los stent farmacoactivos reducen el riesgo de reestenosis, pero, ¿son realmente necesarios para todos los pacientes?. En aquellos pacientes que precisan otra cirugía no cardíaca, otras condiciones limitantes de vida, o aquellos que no pueden recibir doble terapia antiagregante, es cuestionable su uso, de modo que el stent convencional sería una opción más segura. Quizás la mejor guía provenga del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del Reino Unido, que en 2008 recomendó el uso de los stent farmacoactivos en lesiones de <3,0mm de diámetro o de longitud mayor a 15mm. No obstante parece ser a pesar de una considerable diferencia de precio, el stent recubierto tiene un mejor coste-beneficio en algunos pacientes. En la tabla I vemos una relación de stent farmacoactivos modernos. En la mezcla de polímeros PEVA/PBMA (polietileno-covinilacetato/poli-n-butil-metacrilato) se emplea la relación 67:33. El acrónimo SIBS representa las siglas en inglés del poliestiereno-b-isobutileno-b-estireno. Los biopolímeros PLGA, PLA y PLC corresponden al poliácido láctico coglicólico, poliácido láctico y policaprolactona, respectivamente.

En la referida tabla I se representan DES de diferente tipología y fabricación. El color azul representa DES con polímeros bioestables; el color rojo DES con polímeros biodegradables y el color negro DES sin polímeros.

DES	Polimero	Plataforma	Tipo	Fármaco	Estudio
Cypher	PEVA/PBMA	Bx Velocity	Acero inoxidable	Sirolimus	Ravel, Sirius
Taxus	SIBS	Express 2, Liberté	Acero inoxidable	Paclitaxel	Taxus I-VI
Endeavor	Fosforilcolina	Driver	Cromo-cobalto	Zotarolimus	Endeavor I-VI
Xience V	Acrílico y fluoropolimero	Multilink vision	Cromo-cobalto	Everolimus	Spirit I-V
Pico Elite	Polisulfona	Arthos Pico	Cromo-cobalto	Paclitaxel	Applause
ZoMaxx	Fosforilcolina	Trimaxx	Inox y tantalio	Zotarolimus	Zomax I-II
Irist	Alquilacrilato y triflusal	Apolo	Acero inoxidable	Simvastatina	Irist-I
X-Cell	PEVA/PBMA	R-stent	Acero inoxidable	Beta-17-estradiol	Ethos-I
CoStar	PLGA	Conor	Cromo-cobalto	Paclitaxel	Pisces, CoStar
Corio	PLGA	Conor	Cromo-cobalto	Pimecrolimus	Genesis
SymBio	PLGA	Conor	Cromo-cobalto	Paclitaxel y Pimecrolimus	Experimental
Infinnium	PLA, PLGA, PLC	Millenium Matrix	Acero inoxidable	Paclitaxel	Simple I-II
Biomatrix	PLA	S-Stent	Acero inoxidable	Biolimus – A9	Stealth I-II
Nobori	PLA	Nobori stent	Acero inoxidable	Biolimus – A9	Nobori I
Supralimus	PLA, PLGA, PLC	Millenium Matrix	Acero inoxidable	Sirolimus	Series I
Cura	PLA, PLGA	Constant	Acero inoxidable	Sirolimus	Curami
Axxess Plus	PLA	Axxess	Nitinol	Biolimus – A9	Axxess Plus
Janus	película carbofilm	Tecnic	Acero inoxidable	acrolimus	Jupiter I-II
Yukon DES	microporoso	Yukon	Acero inoxidable	Sirolimus	Isar test
Axxion	sin polimero	Nexus	Acero inoxidable	Paclitaxel	Tagle
Coroflex Please	recubrimiento P-matrix	Coroflex	Acero inoxidable	Paclitaxel	Pecops I

Tabla I.

1.2.2. Intervencionismo coronario percutáneo en el Infarto Agudo de Miocardio

1.2.2.1. INDICACIONES.

A) IAM con elevación del segmento ST.

La angioplastia primaria es el tratamiento de elección en el IAM con elevación del segmento ST de menos de 12 hr de duración. El ICP primario constituye una recomendación de clase IA dentro de los primeros 90 minutos tras la presentación del cuadro anginoso y también en aquellos pacientes en los que la terapia fibrinolítica está contraindicada (104). Incluso si se aplica en las 12 primeras horas, el ICP reduce el tamaño del infarto (105). En los pacientes en los que ha fallado la terapia fibrinolítica, también debe practicarse el ICP (106), e incluso tras éxito fibrinolítico, el ICP reduce el riesgo de complicaciones isquémicas (107).

El ICP debe realizarse también en aquellos pacientes con shock cardiogénico, en los cuales también ha demostrado un aumento de la supervivencia (108). Presenta especial beneficio en los pacientes más ancianos, en los cuales la terapia fibrinolítica presenta especial riesgo de hemorragia cerebral.

B) IAM sin elevación del segmento ST.

En los pacientes con IAM sin elevación del segmento ST, la indicación de ICP depende de una variedad de parámetros por los cuales se determina el riesgo-beneficio.

Estrategia invasiva emergente: en aquellos pacientes con angina refractaria, angina recurrente a pesar de tratamiento intensivo asociado con depresión del segmento ST $>0,2$ mV, ondas T negativas, síntomas clínicos de fallo cardíaco, inestabilidad hemodinámica o arritmias ventriculares.

Estrategia invasiva urgente (coronariografía dentro de las primeras 72 hr):

se recomienda en aquellos pacientes que responden inicialmente a la terapia antianginosa pero son de alto riesgo. Se identifican por elevaciones importantes de la troponina I o T, CK-MB, cambios en la onda T o segmento ST, diabetes mellitus, insuficiencia renal, depresión de la función sistólica ($FE < 40\%$), angina precoz postinfarto, cirugía de revascularización miocárdica previa, ICP en los 6 meses previos, o un score medio-alto de la escala GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events).

1.2.2.2. ICP EN ENFERMEDAD CORONARIA MULTIVASO.

Se recomienda que el ICP del IAM se confine a la arteria que desencadena el evento agudo, incluso en la presencia de enfermedad multivaso. Si en el IAM agudo está implicada más de una lesión, debe tratarse también. No obstante, las lesiones no causantes de evento agudo en los pacientes con IAM y enfermedad multivaso, corren el riesgo de ser sobrevaloradas, ello debido a la presencia de vasoconstrictores coronarios como son la serotonina, endotelina, angiotensina, o tromboxano (109). Al mismo tiempo, el estrés oxidativo reduce los efectos vasodilatadores del óxido nítrico, adenosina y prostaciclina.

1.2.2.3. INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO EN EL SHOCK CARDIOGÉNICO.

Debido a que la arteria relacionada con el evento agudo no puede ser recanalizada con seguridad por la presencia de hipoperfusión coronaria, la presión arterial debe alcanzar cifras normales durante el procedimiento intervencionista. Ello puede requerir la administración de aminas, o medidas más agresivas como el implante de un balón intraaórtico de contrapulsación (BIACP). En este último caso, el balón debe mantenerse durante 48-72 hr a pesar del éxito del procedimiento. Entre las contraindicaciones para el implante de un BIACP están: insuficiencia aórtica, aneurismas aórticos, o enfermedad vascular periférica.

1.2.2.4. ICP VS. CIRUGÍA DE BYPASS CORONARIO EN PACIENTES CON SHOCK CARDIOGÉNICO.

El shock cardiogénico es una complicación que se presenta en el 7-10% de los pacientes con IAM, y presenta una mortalidad del 70-80% (110). Supone la principal causa de muerte intrahospitalaria de los pacientes con IAM (111). Estudios no randomizados reportaron inferiores tasas de mortalidad en los pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica (112,113).

En el ensayo SHOCK (*Should we Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock*), se randomizaron 302 pacientes a ser tratados con cirugía o mediante tratamiento médico (114). La revascularización se realizó bien mediante ICP o cirugía. La mortalidad por todas las causas no alcanzó diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (46,7% vs 56%, p 0,11). Sin embargo, la supervivencia a 6 meses fue mayor en los pacientes tratados con revascularización que con tratamiento conservador (50,3 vs 63,1; p 0,027).

El 63,3 % se trataron con ICP, y el 36,7% con cirugía de revascularización miocárdica (CABG). En el grupo de CABG había significativamente más pacientes con diabetes, enfermedad trivascular o enfermedad de tronco coronario izquierdo. No había diferencias significativas de supervivencia entre los pacientes sometidos a ICP o cirugía, ni inmediata, ni al año de seguimiento en aquellos pacientes con enfermedad de un solo vaso.

Sí existían diferencias de mortalidad hospitalaria en los pacientes con enfermedad de dos vasos (42,2% vs 17,7%; p 0,025) y en los pacientes con enfermedad de tres vasos (59,35% vs 29,6%; p <0,0001).

Así mismo la mortalidad hospitalaria fue inferior en los pacientes en los que se implantó BIACP que en los que no se implantó con una p <0,0001. La conclusión principal de este

estudio es que los pacientes con shock cardiogénico tratados tanto mediante ICP o cirugía de revascularización presentan una menor tasa de mortalidad.

1.2.2.5. ICP EN LOS PACIENTES CON IAM SIN ELEVACIÓN DEL ST.

Un metaanálisis de 7 ensayos clínicos randomizados concluyó que existía una reducción de la tasa de mortalidad y de IAM al final del seguimiento (12,2 vs 14,4%; $p < 0,001$) entre los grupos ICP de rutina e ICP selectivo (115).

En otro metaanálisis de 6 ensayos, la odds-ratio fue de 0,84 (0,73-0,95; IC 95%), en beneficio del ICP precoz frente a la terapia conservadora (116).

Un metaanálisis más reciente que incluye 7 ensayos clínicos, tras un seguimiento de dos años, mostró una reducción significativa de la mortalidad por todas las causas (4,9 vs 6,5%; $p = 0,001$) en los pacientes sometidos a terapia invasiva frente al tratamiento conservador (117). Tras un seguimiento de dos años, la incidencia de IAM fue de 7,6% frente a 9,1% ($p = 0,012$). La reducción de la mortalidad a largo plazo se confirma en el ensayo RITA (Randomized Intervention Trial of Inestable Angina) a 5 años (118) y en el ensayo FRISC (Fragmin during Inestability In Coronary Artery Disease) a 2 y 5 años (116). Un posterior metaanálisis confirma la tendencia hacia un aumento de la mortalidad precoz del tratamiento invasivo, pero con un beneficio significativo a largo plazo en términos de reducción de mortalidad y riesgo de IAM a 2 y 5 años de seguimiento (119).

Hay que tener en cuenta que en todos los ensayos randomizados, muchos de los pacientes que inicialmente fueron tratados mediante tratamiento conservador fueron sometidos finalmente a tratamiento invasivo de rescate, por ello el beneficio de la revascularización puede ser infraestimado (120).

Tras los resultados obtenidos del estudio HEAT-PPCI del Liverpool Heart and Chest Hospital, Gran Bretaña, (121) presentado en ACC 2014 en el cual se comparaban los resultados de pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) tratados con bivalirudina comparado con heparina y en el cual se vió que a los 28 días presentaban un reducción absoluta de MACE del 3 % a favor de la Heparina, ha motivado dicho resultado un cambio en el protocolo de nuestro servicio, administrándose por ello únicamente heparina.

1.2.2.6. ICP EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA.

Los pacientes de edad con IAM sometidos a ICP presentan a menudo otros factores de riesgo concomitantes y comorbilidades que en teoría empeorarían el pronóstico. No obstante las tasas de éxito son similares a las de los pacientes jóvenes.

Un pequeño ensayo clínico randomizado de 87 pacientes de más de 75 años en los que se compara el ICP frente al tratamiento con streptokinasa, mostró una menor incidencia del *endpoint* combinado de mortalidad, reinfarto, y accidente cerebrovascular del 29% al 9 % con una $p<0,01$ a favor del ICP (81). Además, la mortalidad a 30 días fue (7% vs 22%; $p=0,04$) y a un año de (11% vs 29%; $p=0,03$).

A pesar de esta ventaja del ICP primario frente a la trombolisis, el ensayo CADILLAC¹⁹⁰ (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) mostró un incremento exponencial de la mortalidad a un año de los pacientes mayores de 65 años (1,6% para los pacientes de menos de 55 años, 2,1% en menores de 65 años, 7,1% entre los 65-75 años, y 11,1 % para los mayores de 75 años; $p<0,0001$). En dicho ensayo se ha procedido al empleo de Abciximab (Reopro[®]), un anticuerpo monoclonal quimérico que se une al receptor GP IIb/IIIa en los trombocitos humanos de forma irreversible, inhibiendo la

agregación plaquetaria por bloqueo de la unión al fibrinógeno, el factor von Willebrand y otros ligandos adhesivos al receptor. También se une a los receptores de la vitronectina en trombocitos y en las células endoteliales y que son mediadores de las características procoagulantes y proliferativas, respectivamente. Esta doble especificidad hace que el abciximab pueda bloquear la síntesis de trombina de una forma más eficaz que los otros (eptifibatid y tirofiban) que únicamente inhiben el receptor GP IIb/IIIa. Otros inhibidores del receptor IIb/IIIa son Eptifibatid (Integrilin[®]) un heptapéptido cíclico sintético perteneciente al grupo de los RGD-(arginina-glicina-aspartato) miméticos que inhibe la agregación plaquetaria de forma reversible por su unión al receptor GP IIb/IIIa en los trombocitos e inhibiendo la agregación plaquetaria bloqueando la unión al fibrinógeno, el factor von Willebrand y otros ligandos adhesivos al receptor, pero sin interactuar con los receptores de la vitronectina como lo hace el abciximab, así como el Tirofiban (Aggrastat[®]) que es un inhibidor sintético de la agregación plaquetaria de naturaleza no peptídica.

El ensayo CADILLAC fue presentado por Tcheng JE (122). En dicho estudio la tasa de trombosis subaguda y tardía es inferior si se trata con stent en comparación con la angioplastia simple con balón (0% vs 2,2%; $p < 0,005$).

En el ensayo PAMI (124), 481 pacientes de más de 70 años, se randomizaron entre ser tratados con ICP y abciximab frente a trombolisis (123). La isquemia recurrente intrahospitalaria, reinfarto, mortalidad a 30 días, y ACV se redujeron significativamente en el grupo de los pacientes sometidos a ICP. No obstante este beneficio se limita al grupo de edad entre 70-80 años. No existe este beneficio en los pacientes de más de 80 años. Esta misma ausencia de beneficio del ICP en octogenarios se objetivó en otro ensayo randomizado de 120 pacientes con un seguimiento de tres años (124).

Obviamente, en el subgrupo compuesto por pacientes de edad muy avanzada, la decisión entre ICP frente a tratamiento conservador debe tener en cuenta el estatus funcional del paciente y las comorbilidades.

1.2.3. ICP en las lesiones de tronco coronario principal izquierdo

La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) así como la Asociación Americana de Cardiología/ Colegio Americano de Cardiología (AHA/ACC), consideran la lesión en el tronco común de la arteria coronaria izquierda (TCI) como una indicación de clase IIb o IIa para el tratamiento mediante ICP si la cirugía de revascularización miocárdica está contraindicada, presenta un alto riesgo (euroscore>10), o es rechazada por el paciente (125). Las guías americanas establecen como indicación de clase III el ICP si la cirugía puede ser realizada.

En la práctica clínica, la correcta aplicación de las guías, así como la valoración del riesgo real es muy difícil. Ello es por el conflicto de intereses entre cardiólogos y cirujanos, puesto que quien maneja inicialmente al paciente es el cardiólogo y que el cirujano depende de éste para conocer los detalles médicos del paciente. Es por ello, que el hecho de discutir todos los casos por un equipo multidisciplinario parece la solución más imparcial, pero difícilmente realizable.

A pesar de que el uso reciente de stent farmacoactivos ha mostrado esperanzadores resultados a corto y medio plazo, no se conocen todavía los resultados a largo plazo. Es por ello que se necesitan ensayos clínicos randomizados para objetivar si el tratamiento con ICP y DES es superior al tratamiento quirúrgico en los pacientes con lesiones de TCI. Hasta ese momento el tratamiento con ICP y DES supone una alternativa útil, menos invasiva y con menor riesgo inmediato en determinados pacientes, concretamente en aquellos con elevado riesgo quirúrgico por edad avanzada, comorbilidades, IAM o shock cardiogénico.

El intervencionismo percutáneo sobre el tronco izquierdo sigue generando un significativo número de publicaciones (126), tanto por los resultados del uso de diferentes stents como por las técnicas de imagen intravascular para guiar el procedimiento y su resultado. El ESTROFA-LM (127) es un registro retrospectivo multicéntrico español que incluyó a 770 pacientes con enfermedad grave del tronco izquierdo tratados consecutivamente con DES de primera y segunda generación (415 con paclitaxel y 355 con everolimus). En el seguimiento a 3 años, no se observaron diferencias significativas en mortalidad, reinfarto, necesidad de nueva revascularización o trombosis del stent. El uso de dos stents, la edad, la diabetes mellitus y el síndrome coronario agudo fueron predictores independientes de mortalidad, y el uso de ecografía intravascular (IVUS) en el subgrupo con afección distal fue predictor independiente de mejor pronóstico. El estudio DKCRUSH-III (128) comparó los resultados de dos técnicas diferentes con dos stents (crush stenting con doble kissing final frente a culotte stenting) en lesiones graves del tronco distal (no protegido) que afectan a la bifurcación. Se aleatorizó a 419 pacientes con un objetivo primario de evento cardíaco (muerte, infarto o necesidad de revascularización) a 1 año. Los pacientes tratados con técnica *culotte* mostraron una incidencia significativamente mayor de eventos cardíacos, fundamentalmente a costa de la necesidad de nuevas revascularizaciones del vaso principal, pero también por reestenosis del vaso secundario.

1.2.4 ICP en la enfermedad multivaso

Desde que surgió el ICP como alternativa al tratamiento quirúrgico, éste ha ido evolucionando hasta cambiar las indicaciones de la cirugía en los pacientes con enfermedad multivaso (55,56,129,130). La principal limitación es la reestenosis, que ocurre en el 30-40% de los pacientes tratados con angioplastia simple y en el 20-25% de los pacientes que reciben BMS.

En la década de 1990 se realizaron varios ensayos clínicos para comparar la cirugía de revascularización frente a la angioplastia con revascularización: Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) (131), 1993; Emory Angioplasty vs Surgery Trial (EAST) (132), German Angioplasty Bypass Surgery Investigation (GABI) (133), Coronary Angioplasty vs Bypass Revascularization Investigation (CABRI) (134) ; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) (135); Argentine Randomized Trial of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty vs Coronary Artery Bypass Surgery in Multivessel Disease (ERACI), (136). Todos estos ensayos incluyen pacientes que pueden ser tratados tanto mediante angioplastia o ICP.

Un metaanálisis que estudia los eventos a 1 y 3 años, no encontró diferencias estadísticamente significativas entre las tasas de muerte o infarto de miocardio (71). El seguimiento a 10 años en el ensayo BARI concluye que no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad e IAM entre los grupos randomizados.

Posteriormente, 3 ensayos clínicos compararon la cirugía revascularizadora frente al intervencionismo con stent: the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS), Stent or Surgery (SoS), (72); the Angina with Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME), (73); así como el estudio llamado Medicine, Angioplasty or Surgery Study for Multivessel Coronary Artery Disease (MASS II) .

En el ensayo más largo, el ARTS (55), se incluyeron un total de 1205 pacientes que fueron randomizados a ser tratados mediante cirugía o ICP con stent. Los *endpoints* fueron medidos en términos de eventos adversos mayores cardíacos y cerebrovasculares (MACCE) a 1 año, comprendiendo muerte por todas las causas, cualquier accidente cerebrovascular, IAM, o necesidad de nueva revascularización. A un año no existían diferencias significativas en términos de mortalidad, ACV o IAM, entre los dos grupos. De los pacientes libres de estas

complicaciones, un total de 16,8% de los pacientes del grupo tratado con stent, requirió nueva revascularización, mientras tan solo un 3,5% de los que fueron tratados mediante cirugía precisaron nueva revascularización. En el seguimiento a 5 años, la mortalidad es similar en ambos grupos, mientras que la necesidad de re-revascularización fue significativamente mayor en el grupo de los tratados con stent (30,3% vs 8,8%; $p < 0,001$).

En Suecia fue publicado en el año 2000 el trabajo *Resultat av koronar revaskularisering. 478 patienter i detaljerad uppföljning* (137). En dicho trabajo fueron incluidos 478 pacientes consecutivos entre 1995 y 1996 de los que 245 fueron sometidos a ICP y 233 pacientes fueron tratados mediante cirugía. En un seguimiento prospectivo se constata seis meses tras la intervención una mayor prevalencia de asintomáticos (94,9 % resp. 64,1 %), así como un menor consumo de nitratos antianginosos entre los pacientes sometidos a cirugía de revascularización. Otro dato destacable es el número importante del grupo de ICP que fueron reangiografiados ($n=78$) de los cuales 61 realizaron un re-ICP frente a sólo tres re-angiografías de los pacientes de cirugía, sin ningún caso de ICP en éste grupo. La mortalidad fue algo mayor en el grupo de CABG que en el de ICP (11 y 5, respectivamente), y entre las complicaciones destacables figuran el infarto, ictus, reoperaciones e infecciones profundas. Se constata durante este seguimiento que 13 de los pacientes del grupo ICP terminaron siendo sometidos a CABG, mientras que ninguno de los 233 del grupo de cirugía de revascularización tuvo que ser reoperado.

En un metaanálisis de varios ensayos previos (ARTS, ERACI II, MASS II y SoS) se demuestra que en el seguimiento a un año, existe similar tasa de mortalidad, ACV o IAM en los 2 grupos. Sin embargo, la necesidad de re-revascularización fue significativamente mayor en los pacientes tratados con stent (18% vs 4,4%, $p < 0,001$) (138). En otro metaanálisis más reciente (139), en el seguimiento a 5 años, demuestra que los dos grupos son similares en lo que se refiere a mortalidad y MACCEs, sin embargo, se muestra, de nuevo, el mismo

resultado de que el grupo de los tratados con stent, precisa más revascularizaciones repetidas.

Más recientemente Hlatky (140) publicaron un metaanálisis de 7812 datos individuales de pacientes de 10 ensayos clínicos randomizados para evaluar la efectividad del ICP con respecto a las características clínicas basales. En conjunto, la supervivencia a largo plazo de los dos grupos es similar, pero los pacientes con diabetes obtienen un beneficio estadísticamente significativo con el tratamiento quirúrgico. Sin embargo, a pesar de que la supervivencia a largo plazo es mayor tras cirugía que tras ICP en los pacientes mayores, en lo pacientes jóvenes ocurre lo contrario (edad menor de 55 años).

Otro estudio interesante es un ensayo no randomizado publicado por Hannan (141). Se basa en los registros cardiológicos de Nueva York (n=59.314), con el fin de evaluar las tasas, en el seguimiento a tres años, de re-revascularización y muerte. El hazard ratio para el riesgo de muerte a largo plazo tras cirugía en relación con ICP fue de 0,67 (0,59-0,77; IC 95%) para pacientes con enfermedad de tres vasos y descendente anterior, y de 1,05 (0,84-1,31; IC 95%) para pacientes con enfermedad de dos vasos, sin lesión de DA. Sin embargo, incongruentemente con otros estudios, las tasas de supervivencia ajustadas a riesgo eran significativamente mayores en los pacientes tratados con cirugía vs ICP, en los dos grupos. Hemos de interpretar con prudencia estos resultados, porque las características clínicas basales eran diferentes en ambos grupos, además de la característica incontrolable de que la elección del tipo de tratamiento dependió del médico.

1.2.5. Análisis coste-efectividad

Varios estudios afirman que la ICP representa un menor coste frente a CABG para pacientes con enfermedad multivaso, pero tras el ahorro inicial con un coste >30% más bajo a favor

de los pacientes tratados con ICP la diferencia se reduce a $\geq 5\%$ tras 8-10 años de seguimiento (142). En el ensayo EAST (143) se publicó que el beneficio económico inicial del ICP se pierde por completo tras 8 años de seguimiento debido a los procedimientos de revascularización. En el ensayo ERACI (136), el coste acumulado a 3 años era superior en el grupo de cirugía que en el de stent.

En el ensayo MASS II (144), de nuevo se refleja que los procedimientos de nueva revascularización tras el ICP elevan el coste de este procedimiento hasta igualarlo al coste de la cirugía en el plazo de un año (145). En el ensayo ARTS, se demuestra que el stent obtiene los mismos beneficios que la cirugía en términos de mortalidad y de IAM, y un coste al año inferior en 2779 \$, que se reducen a 1798 \$ a los 3 años (146). En el seguimiento a 5 años, el ensayo ERACI II evidenció un coste superior con ICP que con cirugía (ICP 13584 \$ vs 11362 \$ con CABG, $p=0,04$) (147). El estudio *Freedom* confirma el mayor coste de ICP comparado con CABG (véase 1.2.10.- Estudio *Freedom*).

En resumen, la mayoría de los estudios demuestran un coste inicial inferior del ICP, beneficio que se reduce en el seguimiento a largo plazo debido a la mayor necesidad de revascularizaciones que este procedimiento precisa.

1.2.6. Diabetes como factor de riesgo

Los pacientes diabéticos presentan una forma de aterosclerosis más agresiva y la supervivencia a largo plazo es peor tanto en los pacientes sometidos a ICP como a los revascularizados quirúrgicamente (148,149,150).

Debido a un menor diámetro coronario, lesiones de mayor longitud y mayores placas ateroscleróticas, los pacientes diabéticos presentan con más frecuencia enfermedad multivaso.

Los pacientes diabéticos con enfermedad multivaso tratados con cirugía presentan mejor tasa de supervivencia a largo plazo dado que la tasa de restenosis es mayor en los pacientes diabéticos con enfermedad multivaso. El ensayo BARI evidenció que la tasa de mortalidad por cualquier causa en diabéticos tratados con ICP a 5 años era del 34,5%, frente a 19,4% en el grupo de los sometidos a cirugía ($p=0,0024$). El beneficio de la cirugía es aún superior en los pacientes tratados con Insulina (151). La tasa de reestenosis es mayor en los pacientes diabéticos con enfermedad multivaso.

En un metaanálisis de los ensayos ARTS, ERACI II, MASS II y SoS, en el seguimiento a un año, la mortalidad de los pacientes diabéticos fue del 5,6% en el grupo del ICP frente a 3,5% en el grupo de CABG, sin alcanzar la significación estadística (138).

1.2.7. Evidencia actual en la era del stent farmacoactivo

La introducción en el mercado en el año 2002 de los stent farmacoactivos, permitió al ICP lograr una reducción significativa de la tasa de reestenosis (152,153).

En la práctica clínica cotidiana, este tipo de stent se usa en casos complejos como pacientes diabéticos, enfermedad multivaso u oclusiones totales crónicas, crónicas. Un 40% de los pacientes sometidos a ICP con DES tenían enfermedad multivaso.

A causa de esto, los ensayos clínicos mencionados tuvieron que incluir nuevas ramas para estos stent, así surge el ensayo ARTS II. Este ensayo evidencia que la mortalidad a un año es similar a la alcanzada por CABG. La necesidad de re-revascularización siguió siendo superior a pesar del DES en comparación con CABG. No obstante, demostraron ser superiores a los BMS en términos de MACCEs. El seguimiento a 3 años del ensayo ARTS II (80) evidenció la misma tendencia que al año, con una tasa de MACCEs similares para CABG, y con una tasa de re-revascularización significativamente inferior.

El ensayo ERACI III, añade 225 DES al ensayo ERACI II (154). La cohorte llamada ERACI-III-DES fue comparada con los brazos ICP (BMS) y CABG del estudio ERACI-II.

Al cabo de un año el grupo ERACI-III-DES tenía menor incidencia de MACCE (16%) comparado con los pacientes de ERACI II CABG (21% $p=0.019$) y con los ERACI II PCI (28%, $p=0.006$). La necesidad de repetición de revascularización entre los pacientes de ERACI III-DES y ERACI II-CABG no resultó estadísticamente significativa ($p=ns$).

Se han publicado varios estudios observacionales comparando los resultados de CABG e ICP con DES (139). Javid (155) en un estudio con 1680 pacientes (35% diabéticos), concluyó que existe una similar tasa de MACCEs en la subpoblación no diabética en comparación con los sometidos a cirugía. Sin embargo existe mayor tasa de estos eventos en la subpoblación diabética (enfermedad coronaria bivascular, HR 2,29; p 0,01; enfermedad trivascular, HR 2,9; $p<0,001$).

En un estudio mayor, con 17.400 pacientes, Hannan (156) evidenció que tras 18 meses, la cirugía presenta menor tasa de mortalidad que el ICP con DES, tanto en enfermedad de dos vasos (tasa de supervivencia ajustada 96% vs 94,6%; p 0,003) como en enfermedad de tres vasos (supervivencia de 94% vs. 92,7%; p 0,03). Sin embargo, se trata de un estudio observacional, del que no se puede eliminar la variable de confusión que supone el criterio del médico. Por ello hemos de esperar a los resultados de los ensayos randomizados para aclarar el manejo óptimo de los pacientes con enfermedad multivaso en la era de los DES. En la actualidad los nuevos stents farmacoactivos con polímeros bioabsorbibles o con estructura totalmente reabsorbible se están comparando con los stents farmacoactivos de segunda generación con el objetivo de demostrar su eficacia para prevenir la reestenosis y disminuir las trombosis tardías.

El estudio NEXT (157) es un ensayo multicéntrico aleatorizado que comparó la eficacia y la seguridad en la práctica clínica habitual (sin criterios de exclusión) de un stent liberador de biolimus en polímero biodegradable con un stent liberador de everolimus en polímero persistente. Se incluyó a 3.200 pacientes con un objetivo primario de eficacia a 1 año (necesidad de revascularización de la lesión) y un objetivo primario de seguridad a 3 años (muerte o infarto). Los resultados no mostraron diferencias en el objetivo primario de eficacia al año, la pérdida luminal tardía en el subestudio angiográfico y el objetivo de seguridad a los 3 años, con tasas muy bajas de trombosis en ambos stents.

El estudio BIOFLOW-II (158) comparó una nueva plataforma con polímero biodegradable liberador de sirolimus con un DES de polímero permanente liberador de everolimus. Se incluyó a 425 pacientes, aleatorizados 2:1, con un objetivo primario de pérdida luminal tardía que mostró no inferioridad del nuevo stent. Los objetivos secundarios clínicos tampoco mostraron diferencias significativas respecto a la necesidad de nueva revascularización, infarto, trombosis o muerte. Los estudios con imagen intravascular confirmaron menor hiperplasia intimal con la nueva plataforma a los 9 meses.

El mismo año de 2013 se publicó un trabajo de Schwalm (159) sobre la incidencia y el tratamiento de la reestenosis intrastent. Dicho trabajo recoge a 1079 casos de reestenosis en pacientes tratados con stent, ISR (*in-stent-restenosis*) en pacientes tratados desde 2005-01-01 hasta 2012-03-03. Para los casos de reestenosis en pacientes tratados con stents convencionales o de metal (BMS) era mas favorable tratarlos con un stent DES [HR] 0.71, 95% confidence interval [CI]: 0.61-0.82) frente a balón recubierto sin implantacion de stent DEB (HR 0.84, 95% CI: 0.62-1.16). El riesgo de ISR aumentaba con stents convencionales (HR 1.24, 95% CI: 1.0- 1.55). En cuanto a los casos de reestenosis en pacientes tratados con DES se observó que el tratamiento se asociaba con una reducción significativa del riesgo

de ISR (HR 0.80, 95% CI: 0.66-0.99). Se observó además una reducción no significativa con balón recubierto o DEB (HR 0.86, 95% CI: 0.57-1.30) y con BMS (HR 0.81, 95% CI: 0.53-1.24) comparada con balón de angioplastia. La principal conclusión de este trabajo es que en los casos de ISR en stents convencionales (SC) éstos deberían ser tratados con DES o con angioplastia con balón recubierto.

Otro trabajo sobre la reestenosis intrastent ha sido el de Benezet Mazuecos (160), *Tratamiento de la reestenosis de stent con balón liberador de paclitaxel: resultados a 3 años de seguimiento*. En el referido trabajo se incluyeron de forma prospectiva a los pacientes con reestenosis de *stent* tratada con balón liberador de paclitaxel (BLP) entre mayo de 2009 y febrero de 2011 analizándose como objetivo primario la revascularización de la lesión tratada (RLT) tras 3 años de seguimiento clínico. Como objetivo secundario se analizaron la tasa de eventos cardíacos adversos mayores (ECAM), compuesto de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio y RLT. De los 63 pacientes consecutivos hubo 73 lesiones tratadas con BLP, de ellas, 39 eran reestenosis de stent convencional (SC) y 34 de DES. Cinco pacientes fallecieron y el resto (92,1%) completaron el seguimiento a 3 años. La edad media fue de $67,4 \pm 11,7$ años y 55,6% eran diabéticos. La mayoría presentaba angina estable (61,9%) y la lesión reestenótica se localizaba mayoritariamente en la arteria coronaria derecha (42,5%). El diámetro de referencia fue $3,0 \pm 0,5$ mm y la longitud media tratada $19,7 \pm 6,6$ mm. El éxito en el procedimiento fue del 100%. La tasa de RLT fue de 4,8% a 3 años. La tasa de ECAM fue de 11,1% con un 4,8% de muerte cardiovascular y un 3,2% de infarto de miocardio. No se documentó ninguna trombosis de *stent*. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de RLT si la reestenosis tratada con BLP fue de SC o de DES (2,9% vs 7,1%, $p = 0,58$). Ambos grupos tenían características basales similares, salvo que, en el grupo de reestenosis de SC, la longitud de la lesión tratada era significativamente mayor que en el de DES ($21,7 \pm 6,0$ mm vs $17,3 \pm 6,5$ mm, $p = 0,004$). El resultado de este trabajo concluye que el tratamiento de la reestenosis de *stent* con BLP

ofrece buenos resultados a largo plazo con bajas tasas de RLT y de ECAM, sin diferencias significativas si se emplea en el tratamiento de las reestenosis de SC o DES.

1.2.8. Estudio SYNTAX

La relevancia de los ensayos clínicos comentados con anterioridad, que comparan el intervencionismo frente a la cirugía ha sido objeto de numerosos debates. Se pueden considerar discutibles dado que no reflejan la realidad en parte porque solo el 2-12% de los pacientes estudiados inicialmente fueron reclutados, como resultado de los numerosos criterios de exclusión y desacuerdos entre los hemodinamistas y los cirujanos cardíacos (130).

En segundo lugar debemos considerar que los pacientes son heterogéneos en términos de severidad de la enfermedad coronaria y complejidad de las lesiones. Por ejemplo, un paciente con una lesión distal de tronco coronario izquierdo y una coronaria derecha ocluida se clasifica rutinariamente como enfermedad de tres vasos, como si fuese un paciente con tres lesiones focales en las tres coronarias principales.

Sin embargo la primera lesión supone un mayor desafío para el hemodinamista y tiene un pronóstico diferente.

Teniendo en consideración estos argumentos se realizó el estudio SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery). Éste es un ensayo clínico randomizado, prospectivo, multicéntrico e internacional (161). El objetivo del estudio es valorar cuál es la mejor opción terapéutica en los pacientes con enfermedad de tronco o trivascular *de novo* mediante la randomización de pacientes 1-1 a recibir tratamiento con CABG o ICP usando el stent liberador de paclitaxel TAXUS (Boston Scientific, Natick, MA, USA). Los pacientes son incluidos solamente si un equipo multidisciplinario médico-

quirúrgico, determina que es posible una revascularización anatómicamente equivalente con ambos tratamientos. Los pacientes que sólo pueden recibir una de las opciones terapéuticas se incluyen en registros paralelos (CABG para pacientes no tratables mediante ICP, $n=1077$; ICP para pacientes no tratables mediante CABG, $n=198$) se realizó un estudio de no inferioridad para el end point MACCE (todas las causas de muerte, ACV, IAM o revascularización). A un año, no existen diferencias significativas entre los dos grupos en muerte por todas las causas o IAM. Los ACV eran significativamente más frecuentes en el grupo de CABG ($p=0,003$), mientras que la revascularización repetida fue significativamente más frecuente en el grupo de ICP ($p<0,001$) provocando un incremento significativo de la tasa de MACCE tras 12 meses y en la cohorte de la enfermedad de tres vasos. A un año, la diferencia entre tasas de MACCE entre intervencionismo y cirugía para la enfermedad de tronco coronario izdo o tres vasos fue del 5,5%. En este caso, el ICP no alcanza la no inferioridad respecto a la cirugía para esta población.

Para valorar la severidad de la enfermedad coronaria, Syntax usa un sistema propio que es el score Syntax (162). Valora no solo el número y la localización de las lesiones, sino la complejidad de cada lesión independientemente. El score Syntax se calcula usando un software que integra el número de lesiones con sus factores específicos basados en la cantidad de miocardio distal a la lesión, con el score de Leaman (163) y las características morfológicas de cada lesión (162).

El desarrollo del score Syntax podría suponer una herramienta para elegir la estrategia terapéutica óptima en los pacientes con enfermedad de tres vasos así como de TCI. Aunque es un análisis exploratorio y generador de hipótesis, la evolución a un año fue estudiada en relación a terciles del score Syntax (161). Los resultados son que aquellos pacientes con un score Syntax bajo a pesar de la presencia de enfermedad de TCI o tres vasos, presentan una

evolución semejante entre ICP o CABG. Por ello, la elección de la terapéutica depende de características individuales del paciente, preferencias del paciente, y del criterio del médico. Los pacientes con un score intermedio, presentan mayor tasa de MACCe tras ICP que tras CABG (161). Por tanto la elección del tratamiento dependerá de las características del paciente y la comorbilidad; sin embargo, el ICP se mantiene como una opción terapéutica válida para aquellos pacientes con enfermedad de TCI.

Finalmente, la tasa de MACCE en los pacientes con score altos (>33) es significativamente superior en ICP que CABG, debiendo considerar por ello, a este tipo de pacientes como candidatos a cirugía.

1.2.9. Estudio CARDIA.

El estudio CARDIA (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) es un ensayo clínico randomizado, prospectivo, multicéntrico e internacional. Su hipótesis es la no inferioridad del ICP con stent liberador de Sirolimus frente al tratamiento con cirugía (130). Los resultados preliminares a un año de evolución, mostraron que no existen diferencias estadísticamente significativas entre CABG e ICP en lo que se refiere a la tasa de MACCE (muerte, IAM y ACV) (164), estadísticamente significativas entre ambos grupos. Sin embargo, si existen diferencias en lo que se refiere a la tasa de re-revascularización, superior en el grupo sometido a ICP. Estos resultados sugieren que el ICP podría ser una alternativa a la cirugía en determinados pacientes con diabetes y enfermedad multivaso.

1.2.10. Estudio FREEDOM

El ensayo clínico FREEDOM (Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease) fue presentado por Valentin Fuster en las sesiones científicas de la American Heart Association (AHA) en el año 2012 y se remite al antiguo estudio llamado BARI que comparaba ICP con stents farmacoactivos con CABG en pacientes diabéticos. En el ensayo FREEDOM (165) se incluyó a 1.900 pacientes diabéticos y con enfermedad multivaso, excluida la lesión del tronco izquierdo, que entre 2005 y 2010 fueron randomizados en relación 1:1 a ser tratados con cirugía o DES, usando stent liberadores de sirolimus o paclitaxel. Los criterios de inclusión eran de al menos dos vasos coronarios afectados con al menos un grado de estenosis de 70%. Los stents usados eran todos farmacoactivos (sirolimus o paclitaxel) y los *endpoints* primarios eran mortalidad, IAM, accidente vasculocerebral. Se observaron a los 30 días, 1 año, con un seguimiento de al menos 2 años y anualmente hasta 5 años. Tras un seguimiento de casi 4 años, el *endpoint* principal combinado de muerte, infarto e ictus fue significativamente mayor en el grupo de ICP y tras un seguimiento de 5 años se observa que CABG desde el punto de vista médico es superior incluso en cuanto a coste/ efectividad. El resultado muestra una diferencia significativa a favor de CABG ($p=0.005$). Se observa una supervivencia menor en el grupo de ICP comparado con CABG. Todos los subgrupos eran mejores en el grupo CABG comparado con ICP.

Se concluye que, para los pacientes diabéticos y con enfermedad coronaria multivaso, la revascularización quirúrgica es superior a la ICP, pues redujo significativamente las tasas de muerte e infarto, aunque con una tasa más alta de ictus. En este estudio se ha analizado la relación coste-efectividad de la ICP con DES comparada con la cirugía de revascularización miocárdica. En los pacientes diabéticos con enfermedad multivaso, los costes iniciales fueron mayores con la cirugía debido a la estancia en el hospital y las complicaciones inmediatas.

Los costes totales a 5 años de la cirugía también fueron mayores, pero los de seguimiento de la ICP fueron creciendo. Los resultados de FREEDOM han resultado en un cambio en guías prácticas para los enfermos coronarios diabéticos (166).

1.2.11. Estudios actuales

Stents bioabsorbibles

Las nuevas plataformas de stents totalmente biodegradables están llamadas a generar abundantes estudios en los próximos años. Actualmente, el dispositivo Absorb BVS (bioabsorbable vascular scaffold) es el único comercialmente disponible y sus indicaciones de uso se van ampliando paulatinamente. La seguridad del implante de BVS en pacientes con síndrome coronario agudo se ha estudiado en 150 pacientes consecutivos (194 lesiones) comparados con un grupo control de 103 pacientes (129 lesiones) tratados con un DES liberador de everolimus. La incidencia de eventos cardíacos mayores en ambos grupos fue similar, aunque en 2 casos el BVS no pudo llevarse hasta la lesión. En el análisis multivariable, el uso de BVS no se correlacionó con la aparición de eventos cardíacos adversos (167). El registro PRAGUE-19 (168) ha evaluado la seguridad y la eficacia de este dispositivo en la ICP primaria de pacientes con IAMCEST. Se implantó el BVS a 22 pacientes sin complicaciones, excluidos los casos en que las medidas de los dispositivos actuales no se adaptaban adecuadamente al tamaño.

1.3. CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA.

1.3.1. Revascularización arterial de la enfermedad coronaria

La arteria mamaria interna (AMI) se ha usado para la revascularización miocárdica desde principios de los años 60 (169). Sin embargo fue rápidamente sustituida por la vena safena debido a su mayor facilidad para obtención y versatilidad (129), y por ello se usó masivamente hasta las publicaciones de Loop (170) y Grondin (171). Ellos demostraron una clara mejoría de la supervivencia a largo plazo mediante el uso de AMI a la arteria descendente anterior, en comparación con los injertos de vena safena.

Desde entonces se usa rutinariamente la AMI anastomosada a la DA. Posteriormente surgió el interés por el uso de la arteria mamaria interna derecha (AMID) y otros conductos arteriales (arteria radial, gastroepiploica o arteria epigástrica inferior) como injertos coronarios.

La arteria radial se usó por primera vez como injerto coronario por Carpentier en 1971 (172). Los resultados iniciales fueron decepcionantes, por ello no siguió usándose rutinariamente. Sin embargo, posteriormente se recuperó su uso debido a las publicaciones de Acar, quien mediante modificaciones técnicas lograba una mejoría en los resultados (173). Llegó a convertirse en un injerto usado rutinariamente en algunas instituciones.

A principios de los 90 comenzó a usarse la arteria epigástrica inferior, (174). Aunque la permeabilidad del injerto era aceptable (80%), su uso no se extendió mucho debido a su escasa longitud y dificultad de obtención (175).

El uso de la arteria gastroepiploica derecha se publicó por primera vez en 1987 por Suma (175) y Pym (176). En los años subsiguientes su uso fue extendiéndose hasta convertirse en

el tercer injerto arterial en combinación con el uso de doble mamaria. Su uso se limita por la dificultad de obtención y el vasoespismo (177).

La superioridad de la AMII anastomosada a la DA animó a muchos equipos quirúrgicos a usar la AMID para otros territorios (178-180). Inicialmente los resultados de la doble mamaria fueron controvertidos. Sergeant et al (181) no encontraron diferencias entre la doble y la simple mamaria en los que se refiere a supervivencia y recurrencia de angina. Sin embargo muchos otros grupos encontraron una clara ventaja de la doble mamaria en los que se refiere a supervivencia y tiempo libre de reintervención (180,182). Esta evidencia se corroboró en 2004 con un seguimiento a largo plazo de 20 años (179). La dificultad en la obtención de la doble mamaria, así como el aumento de riesgo de complicaciones esternales, hace que algunos cirujanos sean reticentes a su uso. Según la sociedad de cirujanos torácicos, la doble mamaria sólo se usó en al 2,8% de los pacientes coronarios durante 2002 y 2004 (183). Sólo el 15% de los cirujanos de Reino Unido usaron más de un injerto arterial para los procedimientos de revascularización coronaria de primera vez entre 1999 y 2000 (184).

En lo que se refiere a la revascularización con doble mamaria y un tercer injerto arterial, inicialmente se usó preferiblemente la arteria gastroepiploica derecha (185). El uso de los injertos arteriales se extendió también por el empleo de las anastomosis secuenciales (186), de modo que así se consigue revascularizar tres vasos con una doble mamaria. Tector et al (187) extendieron esta técnica de revascularización completamente arterial, especialmente en pacientes jóvenes y en aquellos con la aorta ascendente muy calcificada. Hoy en día el uso de injertos arteriales sigue aumentando.

1.3.2. Pronóstico de los injertos

1.3.2.1. INJERTOS VENOSOS.

La oclusión precoz de un bypass usando un injerto de vena safena ocurre hasta en un 12% de los casos dentro del primer mes tras la cirugía (188,189), y en un 15% dentro del primer año (190). El fallo precoz de estos injertos se debe principalmente a lesiones ostiales o proximales. Entre el primer y sexto año tras la cirugía, la tasa de oclusión de los injertos de safena es de 1-2% por año, y se incrementa a un 4-5% por año en los 5 siguientes años. Sólo un 50-60% de los injertos de safena está permeables a los 10 años de la cirugía, de los cuales sólo la mitad están intactos angiográficamente (191). En correlación clínica, hasta un 20% de los pacientes sufren angina recurrente en el primer año tras la cirugía, aumentando un 4% por año durante los siguientes 5 años (188-191).

La afectación de los injertos de safena puede resumirse en tres tipos de proceso: trombosis, hiperplasia intimal y aterosclerosis (192). La trombosis ocurre sobre todo dentro del primer mes tras la cirugía y suele deberse a bajo flujo, mala técnica quirúrgica o trauma endotelial durante su disección (193). Las características protrombóticas de la vena safena contribuyen a la trombosis. La hiperplasia neointimal ocurre dentro del primer año tras la cirugía, y no se conoce el mecanismo exacto, pero se postulan los siguientes: efecto de la alta presión arterial sobre el endotelio de una vena (194), bajo flujo (195), flujo turbulento debido a un fenómeno de mismatch en la compliancia (196), daño isquémico debido a la pérdida de los vasa vasorum (197) y progresión de la fibrosis medial preexistente así como hipertrofia de las células musculares lisas. La aterosclerosis ocurre más tardíamente, con o sin trombosis. Esta aterosclerosis se caracteriza por un acúmulo más rápido de células espumosas e inflamatorias, que el observado en la aterosclerosis arterial. Estos hallazgos recuerdan a la aterosclerosis mediada inmunológicamente, lo cual sugiere un posible mecanismo

inmunológico en su desarrollo (198). Asimismo, en los injertos de vena safena, se observa que la lipólisis es más lenta, la captación de lípidos más rápida, y la síntesis lipídica más activa (199).

La degeneración aterosclerótica de los injertos de vena safena hace que se necesite repetir la revascularización de los pacientes bien mediante cirugía o ICP hasta en un 4% de los pacientes en los primeros 5 años, un 19% dentro de los 10 años, y un 31% en los 12 primeros años (200). Estos procedimientos de re-revascularización tienen un riesgo muy elevado debido a la posibilidad de embolización distal del material aterosclerótico de la vena safena, que es más friable de lo habitual (189). Es a partir de los 3 años cuando aumenta significativamente la probabilidad de que esto ocurra (201). Los procedimientos de ICP sobre injertos de vena safena presentan una tasa más alta de reestenosis que sobre una arteria nativa. La decisión terapéutica para el fallo de los injertos de safena es difícil y poco satisfactoria en cualquier caso.

1.3.2.2. INJERTOS ARTERIALES.

La permeabilidad a corto y largo plazo de los injertos arteriales es superior a la de los injertos venosos. No obstante presenta gran variabilidad en función del tipo de conducto empleado, el vaso tratado y el grado de lesión así como el diámetro del mismo.

Así mismo, juegan un papel crucial factores sistémicos como la diabetes o la insuficiencia renal. Pero en general, la degeneración aterosclerótica de los injertos arteriales es muy rara. Al contrario que las venas, tienen la capacidad de remodelarse y adaptarse a las necesidades de flujo, normalizando así el stress mecánico de la pared (202).

La AMI presenta una permeabilidad superior al 90% a los 10 años. Esta supervivencia depende mucho del grado de obstrucción de la coronaria nativa; en el caso de las venas no.

La permeabilidad de la AMI es superior a la de la vena safena para lesiones de la DA, Cx e IVP. Sin embargo no lo es para lesiones de la CD si sólo existe una estenosis media en este vaso. La influencia del grado de estenosis en la supervivencia del injerto pierde importancia a lo largo del tiempo, de modo que a los 10 años la permeabilidad de la AMI es superior a la de la vena para cualquier grado de lesión (191). La reducción de la permeabilidad del injerto arterial ante grados poco avanzados de estenosis, se debe al espasmo del vaso ante un flujo preservado en la coronaria nativa frente al que no puede competir.

También tiene una gran influencia en la permeabilidad del injerto el territorio a revascularizar. De modo que la mayor permeabilidad del injerto se da en la anastomosis a la DA seguido de la CX. (203), presentando una permeabilidad superior al 90% a los 5 años. Ésta es inferior al 90% si se anastomosa a la CD o arterias marginales (204). Por el contrario la supervivencia de los injertos de safena o de arteria radial, no depende del vaso revascularizado (203).

Por último, existen diferencias en el conducto empleado, de modo que la AMII es el injerto con mayor permeabilidad (96-100%). Cualquiera de los demás injertos arteriales es superior a la vena safena (205).

En lo que se refiere a los factores sistémicos, Sabik *et al.* (191) demostraron que la diabetes es un factor independiente de riesgo para la oclusión tardía tanto de la vena safena como de la AMI. Sin embargo el grupo de Buxton niega que la diabetes sea un predictor de mal pronóstico en la supervivencia de la AMI (206). Por otro lado, el ensayo BARI mostró que la supervivencia a 10 años de los pacientes diabéticos tratados con un injerto arterial, al menos, es superior a la de los tratados con un injerto venoso (64,3% vs 39,4%; $p < 0,01$) (207). Por ello, la diabetes no debe ser una contraindicación para el uso de injertos arteriales sino un motivo (208).

1.3.3. Revascularización arterial

Las indicaciones de revascularización arterial completa son las mismas que las de la revascularización miocárdica (209). En resumen, la revascularización quirúrgica conlleva un beneficio en la enfermedad coronaria multivaso y enfermedad del TCI, sobre todo en los casos con depresión de la función sistólica.

Debido a la mayor durabilidad de los injertos arteriales, sobre todo en los pacientes más jóvenes, debería usarse como técnica de elección (179). La revascularización arterial en los pacientes mayores también es útil, sobre todo por reducir la tasa de ACV en cirugía coronaria, así como por disminuir la tasa de angina recurrente sin aumentar el riesgo quirúrgico (210). La cirugía sin bomba, y usando injertos arteriales, elimina por completo la manipulación de la aorta, incluso para pacientes con enfermedad de tres vasos, logrando así una reducción importante de ACV en pacientes de alto riesgo (211).

La superioridad de la cirugía frente al intervencionismo, en lo que se refiere al desarrollo de MACCEs, ha sido demostrada en múltiples ocasiones (55,56). El último metaanálisis de 4 ensayos clínicos con un seguimiento a 5 años, demostró una efectividad similar entre cirugía e ICP con respecto a muerte, ACV, e IAM, aunque la cirugía presenta menor necesidad de repetir la revascularización (139). Sin embargo, en 4 de los ensayos clínicos se usaron exclusivamente stents convencionales. Los resultados a día de hoy de ensayos actuales que comparan la cirugía frente a los stent farmacoactivos (SYNTAX o CARDIA), arrojaron resultados similares (212). El estudio SYNTAX (161,162) compara 1800 enfermos con enfermedad de tres vasos o de TCI, mientras que el CARDIA (164) estudia sobre 510 pacientes con diabetes y enfermedad coronaria excluyendo enfermedad de TCI, que fueron tratados bien con cirugía o con stent farmacoactivos. Los estudios encontraron tasas similares de muerte e IAM entre los dos grupos a un año, aunque la cirugía presenta menor

necesidad de re-revascularización, pero un mayor índice de ACVs. La cuestión fundamental es saber si, y en quien, la cirugía revascularizadora completamente arterial conlleva un beneficio sobre la cirugía convencional medido en términos de supervivencia y ausencia de MACCE.

1.3.4. Doble mamaria vs. única

No hay ensayos clínicos randomizados que comparen la supervivencia y el desarrollo de MACCE entre el uso de doble mamaria y el de una sola mamaria. No obstante se han realizado múltiples estudios observacionales (178-180). Cuando la doble mamaria se anastomosa a arterias del corazón izquierdo, se obtienen claros beneficios de supervivencia (213). Este beneficio se pierde si las arterias se usan como injerto libre anastomosado a la aorta (el riesgo de fallo del injerto se duplica), o se anastomosa a la coronaria derecha (83% de permeabilidad frente al 90-95% en el corazón izquierdo a 82 meses (182,213,214) publicaron que la supervivencia es superior al 93% cuando la doble mamaria se conecta al corazón izquierdo tras 9,6 años de seguimiento, frente a un 70% si se conecta al corazón derecho (mamaria derecha a CD y AMII a DA). La *Cleveland Clinic* mostró que existe un beneficio de la doble mamaria independientemente de la función ventricular o de los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV), aunque dicho beneficio es máximo en los pacientes más jóvenes (179).

1.3.5. Revascularización completamente arterial

Existen numerosas publicaciones de centros independientes, dos ensayos clínicos randomizados, y muchos análisis multicentro ($n = 71470$), que demuestran que no existe un incremento del riesgo postoperatorio precoz (215,216) ante la revascularización

completamente arterial. La mortalidad precoz depende fundamentalmente del perfil de riesgo de los pacientes. Incluso hay estudios que muestran una pequeña reducción de la mortalidad intrahospitalaria (210,215), de modo que se reduce la mortalidad esperada de un 2,34% (según Euroscore) a un 2,04% de mortalidad observada, mientras que la cirugía convencional no logra esa reducción (215).

Además, la supervivencia a medio y largo plazo es superior tras la revascularización completamente arterial, con una supervivencia a 5 años del 91-96% (217) y una tasa de libertad de muerte cardíaca del 87-94% (217,218). Tatoulis y Buxton (219) publicaron una tasa de supervivencia a 5 años del 94% en 3220 pacientes que fueron tratados con revascularización completamente arterial. La libertad de muerte cardíaca a 9 años, en los pacientes más jóvenes (edad media de 56 años), elevó la supervivencia a 97,6% (220). Calafiore *et al* (221) publicaron que la supervivencia libre de eventos a 42 meses era significativamente superior con la revascularización completamente arterial que con la convencional (94% vs 86%, $p<0,01$).

A pesar de estos resultados positivos de la revascularización arterial existe todavía la controversia acerca del valor del injerto arterial en el territorio derecho. La permeabilidad del injerto arterial anastomosado a este vaso es inferior a la del corazón izquierdo (191,206). Guru *et al*. (222) no encontraron diferencias significativas entre el uso de dos o de tres injertos arteriales medido en términos de muerte tardía, re-revascularización y reingreso cardíaco. La arteria gastroepiploica derecha anastomosada al territorio de la CD (en combinación con doble mamaria en el territorio izquierdo), no elevó el beneficio en comparación con la vena safena en términos de supervivencia a medio plazo y angina recurrente (185,216). Pevni *et al*. (185) compararon la doble mamaria en territorio izquierdo con AMID independiente a la CD, vena safena y arteria gastroepiploica derecha, y sin bypass, mostrando resultados similares en términos de supervivencia a 6 años (88%, 87%,

89,5%, y 85,5%, respectivamente) y recurrencia de la angina (10.8%, 6.3%, 10.6%, y 9.5% respectivamente).

En lo que respecta al desarrollo de MACCEs, un ensayo clínico randomizado reveló una superioridad significativa de la revascularización completamente arterial en lo que se refiere a la ausencia de desarrollo de MACCE a 12 meses, con respecto a la revascularización convencional (96% vs 64%) (210). La ausencia de MACCE a largo plazo ha sido de 76% y 78% a 7 y 12 años de seguimiento respectivamente (216,218,220). Este efecto beneficioso se acentúa aún más en los pacientes más jóvenes. La tasa de ausencia de MACCE en individuos menores de 65 años es de un 82,6% a 12 años, lo cual significa un incremento de 3,4 veces respecto a los mayores de 65 años (65.8%) (218). Asimismo, el grupo Toronto encontró que los pacientes que reciben dos o tres injertos arteriales presentan una tasa significativamente inferior de reingreso cardiológico o MACCEs, en comparación con aquellos que reciben un único injerto (222).

Por el contrario, Sergeant *et al.* (223) hallaron que el uso de más de un injerto arterial no supone un incremento del beneficio en la ausencia de IAM a 1 mes y 10 años (97% y 86%, respectivamente). En conclusión, la revascularización completamente arterial es una técnica que puede ser aplicada a todos los pacientes sin un incremento de morbilidad y mortalidad, y debería ser considerada especialmente en aquellos pacientes jóvenes y aquellos con placas de ateroma en la aorta ascendente.

II. HIPOTESIS DE TRABAJO.

El seguimiento de la muestra se ha planteado como estudio descriptivo sin una hipótesis de trabajo previa.





III. OBJETIVOS.

Los objetivos del estudio son:

- Determinar posibles diferencias en cuanto a complicaciones, supervivencia y causa de muerte así como cualquier otra diferencia significativa entre los grupos de pacientes que únicamente fueron explorados con angiografía coronaria, los sometidos al intervencionismo coronario percutáneo y los sometidos a cirugía cardíaca de revascularización.
- Analizar si existen diferencias entre los grupos de pacientes portadores de stents coronarios en función del tipo de stent (farmacoactivo vs. no farmacoactivo).





IV. MATERIAL Y METODOS.

4.1. PROTOCOLO DE ESTUDIO.

Se realiza un estudio ambispectivo, longitudinal y observacional de pacientes incluidos desde 1 de enero 2000 hasta 31 octubre de 2011 en el Hospital Provincial de Blekinge (*Blekinge County Hospital*) en Karlskrona, Suecia. La cohorte comprende 12577 pacientes consecutivos que fueron sometidos a angiografía coronaria en el servicio de hemodinámica del Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiorácica (*Thoraxcentrum*) del referido hospital. Los pacientes que precisaron de revascularización quirúrgica fueron intervenidos en nuestro servicio de cirugía cardiorácica.

Los 12577 pacientes comprendidos en el seguimiento se separaron en cinco grupos diferentes : Grupo I – Comprende a 5533 pacientes en los que se realizaron una o mas angiografías coronarias sin recibir ninguna intervención coronaria percutánea ni revascularización quirurgica. Grupo II – Engloba a 4695 pacientes en los que se llevó a cabo una intervención coronaria percutánea. Grupo III – Esta compuesto de 184 pacientes que fueron sometidos a cirugía de revascularización coronaria (CABG), despues de recibir una intervención percutanea. Grupo IV – Lo forman 1237 pacientes intervenidos quirurgicamente sin recibir una intervención coronaria percutánea previa. Grupo V - Finalmente quedan 928 pacientes de los cuales ignoramos si antes del año 2005 llegaron a ser intervenidos con CABG, si bien todos realizaron angiografía coronaria y de los cuales 335 realizaron una ICP con balón, siendo 192 los pacientes que en una o mas sesiones fueron sometidos a ICP con implantacion de stent.

En los pacientes sometidos a ICP hemos comparado tanto el número de stents implantados como el tipo de stent: farmacoactivos (*Drug eluting stents*, DES) y convencionales (*Bare-metal stents*, BMS). En éste análisis hemos empleado los cinco grupos ya encuadrados, estudiando en cada grupo el resultado de la intervención, que a su vez se ha dividido en siete categorías, según recibieron un stent o no; si éstos fueron implantados como stent único en una sola sesión ICP o si hubo más stents en la misma sesión, si fueron de una sola clase - es decir farmacoactivos o convencionales - o si fueron mixtos, es decir de ambas clases.

Para el análisis de la supervivencia del stent o trombosis del stent se ha registrado para cada paciente la fecha en la que se implantó el último stent. Con esta fecha y la fecha de la intervención se obtuvo la variable cuantitativa discreta "días desde último stent" que podría informar sobre la supervivencia del stent. Para poder valorar dicho tiempo de supervivencia del stent se ha tenido en cuenta el tiempo transcurrido desde ICP con implantación del stent hasta sobrevenir una posible trombosis del stent. Los que no sufrieron trombosis del stent se componen de los siguientes tiempos: 1) tiempo desde ICP con implantación de stent hasta muerte; 2) tiempo desde ICP con implantación de stent hasta CABG (si esta cirugía se realizó después); y 3) tiempo desde implantación de stent hasta final del seguimiento.

El presente proyecto no ha requerido una colaboración activa por parte de los pacientes, habiéndose extraído la información de las bases de datos de nuestro hospital. Estos datos fueron posteriormente cruzados con datos sobre mortalidad obtenidos de la *Swedish National Cause of Death Register* adscrita a la *Swedish National Board of Health and Welfare*. El proyecto de investigación fue inscrito 2012 en el Centro de Investigación y Desarrollo (*The Scientific Committee of Blekinge County Council's Research and Development Foundation*) de Suecia con el código de proyecto nº 7107 y nº de referencia 1777-3189, recibiendo de dicho Centro financiación con becas correspondientes a 15.000

coronas suecas (2012) y 67.000 coronas suecas (2012). Se ha recibido también del Departamento de Clínica Fisiológica del Hospital Provincial de Kalmar (Suecia) la cantidad de 5000 coronas suecas (2010), así como de 12.375 coronas suecas (2015) y 19.000 coronas suecas (2017) de los fondos de proyectos de investigación del Departamento de Cardiología (Thoraxcentrum) del Hospital Provincial de Blekinge (Suecia), siendo el total de las ayudas recibidas de 118.375 coronas suecas (SEK), equivalente a 12.180 Euros.

Con fecha de 8 de abril de 2015 fue aprobado el proyecto de éste trabajo por la Comisión de Ética Regional adscrita a la Universidad sueca de Lund (*Regional Ethical Review Board in Lund*), con número de registro 2014/737 y número de Protocolo 2015/4.

El proyecto ha sido desarrollado cumpliendo la normativa establecida por el Convenio 108 del Consejo de Europa, también llamado *Convenio del Consejo de Europa para la protección de las personas con respecto al tratamiento automatizado de datos de carácter personal* de 21 de enero de 1981 (que entró en vigor el 1 de octubre de 1985), así como por la Recomendación R (83) 10 del Comité de Ministros a los Estados miembros relativa a la protección de los datos de carácter personal utilizados con fines de investigación científica y de estadísticas, adoptada el 23 de septiembre de 1983. España ratificó el referido Convenio 108 el 31 de enero de 1984, promulgándose la Ley Orgánica 5/1992, de 29 de octubre: *Ley Orgánica de Regulación del Tratamiento Automatizado de los Datos de Carácter Personal* (LORTAD), vigente hasta el 14 de enero de 2000 al quedar derogada con la actual Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD), en vigor desde el 15 de enero de 2000.

4.2. PROCEDIMIENTO DE ANGIOGRAFÍA CORONARIA e ICP

4.2.1 Procedimiento de angiografía coronaria

El procedimiento de angiografía coronaria se realiza en una sala de hemodinámica con el paciente sobre la mesa de exploraciones en decúbito supino. En condiciones de asepsia se prepara un campo estéril sobre el paciente que se mantiene monitorizado mediante electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones, monitorizando con ello la frecuencia y el ritmo cardíaco, así como la saturación de O₂ mediante pulsioximetría y la presión arterial mediante esfigmomanometría. En la mayoría de los pacientes se realizó previamente un test de Allen, y se consideró anormal cuando no reaparecía el color normal en la mano en menos de 10 segundos tras retirar la compresión sobre la arteria cubital. Los pacientes con sospecha de patología coronaria fueron premedicados con Plavix® (clopidogrel) 600 mg el día antes y 75 mg. el día de la exploración, y en caso de no estar a tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) se le administra 300 mg de AAS (Trombyl®), antes de la sesión. Se colocan parches para la eventualidad de desfibrilación en caso de arritmias ventriculares durante el procedimiento. Se canulan vías de acceso venoso periféricas. A todos se les administra una pequeña dosis de Midazolam 1 mg. endovenoso. Se rasura la zona de abordaje; región inguinal en caso de abordaje femoral y muñeca para el abordaje radial. Tras la aplicación de anestesia con Carbocaína 10 gm/ml (2 ml.) sobre la zona de acceso se realiza una punción con técnica de Seldinger de la arteria seleccionada, femoral o radial, con acceso mediante una aguja de punción percutánea cuyo grosor depende de la vía de abordaje, 18G (*gauge*) para punción femoral y 20G para la punción radial. Con el dilatador del introductor se permite ampliar la vía de abordaje. Los introductores empleados en nuestro centro son, para el abordaje de la vía radial: Radifocus® Introducer de Terumo. Para el abordaje por la vía

femoral se emplean los introductores de Cordis Avanti™ Sheath Introducers (Cordis®, Johnson & Johnson).

La preparación del material incluye el lavado previo con suero fisiológico heparinizado.

Tras introducir la guía del introductor en la aguja de punción, se retira ésta y se enhebra el introductor. El calibre del introductor utilizado depende del procedimiento a realizar y de la vía de abordaje utilizada (radial o femoral), siendo en una coronariografía habitual utilizar un introductor de 5 o 6 French (F), cuya unidad equivale a 0,33 mm.

En caso de sentir dolor fuerte en el antebrazo o si se nota una resistencia al manipular los catéteres se administra un cóctel espasmolítico compuesto de 2,5 mg de verapamilo y 200 µg de nitroglicerina a través de la vía lateral del introductor.

La guía del introductor se intercambia por una guía angiográfica y sobre ésta se llevan los catéteres bajo control radiográfico hasta la aorta ascendente. La elección de los catéteres se dejó a criterio del operador. La guía estándar empleada para la introducción en la aorta de los catéteres por vía femoral tiene el extremo flexible y curvo en forma de "J", con un grosor de 0,035 pulgadas (0,89 mm) y 150 cm de longitud. Al introducir el cateter la guía avanza siempre por delante, evitando así ocasionar traumatismos en la pared vascular.

Tras el lavado previo con suero fisiológico heparinizado se introducen los catéteres, avanzando mediante la guía hasta la raíz aórtica. Una vez posicionados en la raíz aortica se busca la via de abordaje a través del óstium coronario derecho e izquierdo. Para el estudio del árbol coronario se usa un catéter diagnóstico. Se emplean diferentes catéteres preformados para canular las coronarias derecha e izquierda, que a su vez pueden ser de diferente configuración en cuanto a longitud y curvatura para adecuarse a la constitución anatómica de cada paciente. Los catéteres mas usados en nuestro centro son los Impulse™ Diagnostic Catheter (Boston Scientific).

Una vez posicionados en las coronarias se procede a la inyección de contraste yodado para visualizar las arterias coronarias a través de fluoroscopia. La anatomía, trayectoria, disposición de las ramas, colaterales y existencia de posibles estenosis se recogen en imágenes para su posterior análisis. El contraste yodado más usado en nuestro centro es el Visipaque® (iodixanol) solución inyectable 270 mg Iodo/ml. En una angiografía normal se emplean en nuestro centro 15 ml para la coronaria derecha y 30 ml para la coronaria izquierda.

Tras la inyección de contraste se obtiene la visualización de los vasos y la presencia o no de estenosis. En aquellos casos en los que en una determinada lesión la coronariografía no puede determinar si la estenosis con seguridad afecta al 70 % o más del lumen coronario se procede a determinar la fracción de flujo de reserva coronaria (FFR).

En todos los pacientes en los que no se procede a un ICP tras el estudio diagnóstico se retiran los catéteres y el introductor inmediatamente tras el procedimiento y se realiza la hemostasia mediante dispositivos de compresión. En el caso del abordaje por vía radial se permite al paciente deambular inmediatamente tras el procedimiento. En todos los pacientes se administraron 3.000 U de heparina sódica.

4.2.2. Procedimiento de ICP

Tras el estudio diagnóstico se discute en el equipo del Laboratorio de Hemodinámica la estrategia a seguir en el procedimiento. A continuación y previo consentimiento del paciente, se lleva a cabo la intervención coronaria percutánea (ICP). El cardiólogo intervencionista informa al paciente acerca del beneficio, riesgos, complicaciones así como de otras alternativas, la duración aproximada y las molestias que pudiera percibir. Habitualmente se realiza por la misma vía empleada en el diagnóstico (femoral o radial). A los pacientes se les ha premedicado con AAS (Tromblyl®) 300 mg. y clopidogrel (Plavix®) 600 mg.

Se colocará catéter guía 6F según corresponda al vaso a tratar.

Se realizan varias vistas con el fluoroscopio para, dentro de lo posible, realizar una determinación cuantitativa de la longitud y grado de estenosis de la lesión.

Con guía intracoronaria se cruza a través de la lesión y en los casos apropiados se implanta stent directo. En los casos en los que se precisa de una predilatación se comienza a predilatar con un balón de menor diámetro del vaso a tratar y posteriormente se implanta el stent. Los stent mas empleados en nuestro centro fueron, durante el comienzo de nuestro seguimiento (2000) el stent convencional NIR Royal (Boston Scientific) y a partir de 2002 el stent Liberté (Boston Scientific). Esta situación se ha mantenido hasta finales de la década en la que el stent Vision (Abbott) fue adquiriendo la posición como primera elección dentro de los stent convencionales. En cuanto a los DES fueron los de primera generación empleados desde 2002, siendo en nuestro centro algo mas frecuente el uso de Cypher (Cordis Corporation; Johnson & Johnson) comparado con el Taxus (Boston Scientific), situación que se mantenía en 2006. Tras la llegada de los DES de segunda generación fueron los mas empleados en nuestro centro los stent Xience (Abbott) y Resolute (medtronic), respectivamente. A la conclusión de nuestro seguimiento (31 octubre de 2011) seguía el stent Xience siendo el DES mas usado.

Una vez concluido el procedimiento se procede a retirar el catéter guía y el introductor, tras los cual se procede a la compresión del vaso canalizado con vendaje apretado. Se comprueba el pulso distal a la zona de punción, con observación durante al menos 4 horas.

4.3. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO.

4.3.1. Técnica anestésica y monitorización

Los pacientes con patología coronaria fueron premedicados con Dolcontin 20 mg, Oxazepam 10 mg, Paracetamol 1000 mg. administrados por vía oral y 5 mg de Nitroglicerina transdérmica en forma de parches (Minitran) una hora antes de la inducción anestésica.

En el caso de pacientes con enfermedad del tronco coronario izquierdo se colocaron parches para la eventualidad de desfibrilación en caso de arritmias ventriculares durante la inducción anestésica.

Los sujetos fueron monitorizados en quirófano mediante EKG de 5 derivaciones, pulsioximetría y medida de la presión arterial mediante esfigmomanometría. Se canula una vena periférica con un catéter nº 16 y la arteria radial con un catéter nº18.

Posteriormente se procede a la inducción anestésica con 1 mg de midazolam (Dormicum), 0,7 mcg/Kg/min de remifentanilo (Ultiva), un bolo de 0,5 mg/Kg de Rocuronio (Esmeron) y propofol 10 mg/kg/h en infusión continua, realizándose la inducción anestésica con infusión de remifentanilo y propofol. Seguidamente se procede a la intubación orotraqueal manteniendo parámetros de ventilación estándar con un volumen corriente de 8-10 ml/Kg, tiempo inspiratorio del 33%, frecuencia de 10-12 ciclos/min. Para un CO₂ espiratorio de 32-38 mmHg. Tras la intubación se suspende la infusión de propofol y la anestesia se mantiene con Sevoflurane con objetivo de mantener una concentración alveolar media (MAC) de 2.

Luego de la intubación orotraqueal se procede a colocar un cateter venoso central de tres luces por vía yugular interna derecha. Ciertos pacientes, entre ellos los de baja fracción de eyección, reciben tambien un introductor para cateter de Swan-Ganz.

Tras la introducción de una sonda transesofágica se realiza un protocolo de imágenes ecocardiográficas (ETE) previa la entrada en circulación extracorpórea (CEC). La monitorización con ETE se lleva a cabo durante toda la intervención hasta la estabilización hemodinámica tras la salida de CEC.

Tras la inducción anestésica, en los casos en que nos interesa medir la presión pulmonar, la presión en cuña y el gasto cardíaco, se insertó un catéter de Swan-Ganz revestido con Heparina, a través de la vena yugular interna derecha dotado de un dispositivo para medida de presiones, gasto cardíaco por termodilución y saturación venosa mixta mediante espectrofotometría. El catéter fue conectado a un monitor de gasto continuo y saturación venosa mixta.

Durante la intervención se monitorizó la presión arterial sistémica, pulmonar y venosa central, pulsioximetría, electrocardiograma de 5 derivaciones, temperatura esofágica y uretral y parámetros ventilatorios, todos ellos a través de un dispositivo estándar de anestesia. Todos los pacientes sometidos a cirugía fueron monitorizados en cuanto a nivel de hipnosis por medio de un monitor BIS™ - Bispectral Index Monitoring (COVIDIEN) dispositivo utilizable para la monitorización intraoperatoria de rutina de la profundidad anestésica. El *Índice bispectral* se denomina por su acrónimo - BIS - y comprende un algoritmo usado para interpretar el electroencefalograma con una escala entre 0 y 100 siendo los valores entre 40-60 los deseados para garantizar una sedación profunda y una adecuada profundidad anestésica así como estabilidad hemodinámica, evitando dosis excesivas de drogas anestésicas. En pacientes diagnosticados con una estenosis significativa en los vasos del cuello se emplea regularmente un sistema de registro de oximetría cerebral bilateral (INVOS®, Somanetics Corp.).

4.3.2. Circulación extracorpórea

Todos los pacientes sometidos a CEC fueron intervenidos del modo habitual, alcanzando hipotermia ligera entre 32 y 33 °C y paro electromecánico del corazón mediante pinzamiento aórtico y administración de solución cardiopléjica.

Se usó una máquina de CEC (Stockert SIII) dotada de bomba centrífuga (Stockert SCP Revolution) a la que se acopla un intercambiador de calor (Stockert SIII). Previo a la conexión de CEC se procedió a heparinizar a los pacientes con 350 unidades/kg de heparina sódica manteniendo durante el procedimiento un ACT superior a 400 segundos. Se administran 2 unidades de ácido E-amino caproico. Finalizada la CEC se revierte la heparina con protamina.

Se usa un oxigenador de membrana (Dideco Avant 903D, Italia) cebando el circuito a base de ringer lactato (Ringer lactato Braun), 0,5 mg/Kg de manitol, (Manitol Braun 20%), 100 ml de bicarbonato de sodio 1 molar (Venofusín, Fresenius Kabi) y 0,5 mg/Kg de heparina sódica. Durante el procedimiento se mantiene una presión parcial de oxígeno en sangre arterial entre 200 y 300 mmHg.

4.3.3. Protección miocárdica

En todos los pacientes sometidos a CEC se procedió a paro electromecánico del corazón mediante pinzamiento aórtico y administración de 1000 ml de solución cardiopléjica hipercalémica de las farmacias del estado sueco (*Apoteket AB*) a 3°C preparada por la perfusionista y compuesta por: 5 unidades de 20 ml. cada una con potasio 0,8 mEq./ml.; procaína 0,05 mEq./ml.; magnesio 0,8 mEq./ml.; cloruro 2,45 mEq./ml.; con 900 ml de suero Ringer (Fresenius-Kabi®) diluidos en sangre del paciente a 33°C en relación 4/1. Durante la intervención se administran dosis de recuerdo de aprox 300 ml cada 20 minutos. Se administra una dosis única de cardioplejia caliente a 37 °C antes de la reperusión.

4.3.4. Cuidados críticos postoperatorios

Finalizada la intervención quirúrgica los pacientes son trasladados a la Unidad de Reanimación, donde permanecen sedados con 0,5 ml/hr de propofol, morfina 1% y midazolam (Dormicum), administrados según necesidad. Los pacientes permanecen intubados y conectados a un respirador mecánico (Servo Screen 390, Siemens) en modo SIMV entre 6-10 ml/Kg a una frecuencia respiratoria de 12 rpm, PEEP entre 5-7 cm de H₂O, con un trigger entre -1y 1 cm de H₂O, y con una FiO₂ ajustada según gasometría arterial. El tiempo de ventilación mecánica varía en función de las necesidades y situación clínica del enfermo. Una vez alcanzada la estabilidad respiratoria y hemodinámica se procede a la extubación. No obstante se mantiene una monitorización de parámetros hemodinámicos y respiratorios en dicha unidad de un promedio de 24 hr, incluido control radiográfico y electrocardiográfico, tras las cuales son trasladados a Unidad de Hospitalización.

4.4. RECOGIDA DE VARIABLES

4.4.1. Inclusión y Registros empleados

De cada paciente del estudio se recogen variables preoperatorias, operatorias y postoperatorias.

El estudio comprende a todos los pacientes consecutivos que en el periodo desde enero de 2000 hasta octubre de 2011 fueron sometidos a Angiografía Coronaria en nuestra unidad.

Los registros empleados fueron:

Summit Vista (Summit Medical Systems Inc.), la base de datos mas antigua para los procedimientos de intervenciones coronarias percutáneas de la Provincia de Blekinge, empleada hasta 2005.

Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Register. La base de datos sueca para angiografías y angioplastias coronarias. Ha sido empleada en el área sanitaria del Hospital Provincial de Blekinge desde 2003 hasta la actualidad.

Swedish National Cause of Death Register, el registro de la administración central del Estado de Suecia que recoge las causas de mortalidad segun constan en los partes medicos o informes periciales. Este registro queda adscrito a la **Swedish National Board of Health and Welfare** cuyo Departamento de Estadística (*Socialstyrelsens Avdelning för Statistik och Utvärdering*) ha permitido analizar los datos recogidos.

CARATH. El Registro de Cirugía Cardíaca de Suecia / Svenska Hjärtkirurgregistret fue creado a iniciativa de la Sociedad de Cirugía Cardíaca de Suecia recogiendo desde 1992 datos sobre todas las intervenciones quirúrgicas realizadas en Suecia. Fue creada para establecer el volumen de intervenciones así como de los resultados y las complicaciones, facilitando el seguimiento de los pacientes y su perfil de riesgo, el número de intervenciones de cada tipo, así como de los resultados.

El listado de los pacientes incluidos en el estudio en base de datos para angiografías y angioplastias coronarias fue cruzado con la base de datos de cirugía cardíaca para comprobar los pacientes que habían sido sometidos a cirugía de revascularización coronaria. Finalmente se realizó un cruce con la base de datos de la Swedish National Cause of Death Register que recogen las causas de mortalidad.

Para identificar a todos los pacientes, se recogen en primer lugar variables epidemiológicas como nombre, fecha de nacimiento y número de identidad, edad y sexo. De cada paciente sometido a intervenciones coronarias percutáneas y a Cirugía Cardíaca se recogen además las variables de peso, obesidad - expresado a través del índice de Masa Corporal (IMC), además de numerosas variables preoperatorias, operatorias y postoperatorias, de las cuales se seleccionaron algunas para realizar el presente estudio.

4.4.2. Variables

Como punto de partida seleccionamos, además de las variables de sexo, edad, estatura y peso, a las siguientes variables:

Obesidad: En cuanto a la obesidad se considera ésta a partir de un IMC superior a 30 Kg/m², considerándose el sobrepeso un factor de riesgo definido como un IMC entre 25 y 30 Kg/ m².

Tabaquismo: se clasifican los pacientes en dos grupos que son el no fumador y el fumador activo (aquel que haya mantenido el hábito tabáquico hasta la fecha del ingreso) así como el exfumador (aquel que en cualquier momento de su vida haya abandonado el hábito tabáquico antes del evento cardiológico).

Dislipemia / tratamiento farmacológico anticolesterolémico: para ésta variable fueron empleados los datos obtenidos a través de los cuestionarios de los protocolos de intervención. Dichos protocolos recogen para la variable de Dislipidemia las respuestas que pueden ser "SI", "NO", o "SE IGNORA", si bien para un número significativo de la muestra estas respuestas no fueron recogidas salvo en el grupo sometido a CABG. Por ello hemos empleado datos sobre tratamiento farmacológico anticolesterolémico. La mayor parte de este tratamiento corresponde al empleo de statinas, empleándose en menor medida los fibratos u otros fármacos.

Síntomas clínicos: Esta variable recoge la sintomatología clínica de Angina e Insuficiencia Cardíaca expresada según los criterios establecidos en la clasificación de la *Canadian Cardiological Society* (C.C.S.) y la *New York Heart Association* (N.Y.H.A.). Para cuantificar el grado de capacidad funcional diaria en función de los síntomas de *Angina* o *Insuficiencia Cardíaca* fueron los pacientes divididos en dos grupos: los pacientes con las clases I o II

según la clasificación CCS y NYHA, por un lado, y los que presentan síntomas propios de la clase III o IV por el otro.

Hipertensión arterial: se clasifican a los pacientes en dos grupos según sean hipertensos o no, siendo la cifra límite de tensión arterial: 140/90 mmHg y 130/85 mmHg en el caso de pacientes diabéticos

Infarto agudo de miocardio previo: El diagnóstico del infarto agudo del miocardio (IAM) se fundamenta en las manifestaciones clínicas, las alteraciones características del electrocardiograma (ondas Q en el EKG, cambios persistentes en el seguimiento ST o de la onda T) y las modificaciones evolutivas en la actividad sérica de las enzimas cardíacas, destacando la fracción MB de la creatinfosfocinasa (CPKMB) así como las proteínas cardíacas estructurales (troponina y cadenas ligeras de la miosina). La troponina T (TnT) es una de las proteínas contráctiles de los músculos estriado cardíaco y esquelético, y de ésta, Troponina T cardíaca (cTnT) es específica del tejido miocárdico. La ventaja de la cTnT sobre la CKMB se fundamenta en que la cTnT sérica se incrementa casi al mismo tiempo que la CPK-MB tras el inicio del infarto, permaneciendo alta durante un periodo mayor debido a la liberación continua de cTnT. Los criterios diagnósticos para el IAM o el Síndrome Coronario Agudo en base a pruebas de laboratorio se apoyan en el análisis de la Troponina como marcador bioquímico específico del daño miocárdico. En diciembre de 2010 hemos pasado en nuestro departamento de la medición de la cTnT a la medición de Troponina T de alta sensibilidad TnT_{hs} (*HS Troponine T*) y en la cual se considera normal una concentración de Troponina T plasmática < 15 ng/L, ya que el límite superior del intervalo de referencia (percentil 99 de la población normal) es de 14 ng/L. Este punto de corte se ha obtenido con un coeficiente de variación inferior al 10 %, como recomienda el documento de consenso de 2007 "Universal Definition of Myocardial Infarction" (ESC/ACCF/AHA/WHF). La utilización de este punto de corte disminuye la especificidad para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio (IAM).

Para minimizar este efecto y diferenciar entre un evento agudo y una entidad clínica crónica, se recomienda la realización de determinaciones seriadas para la observación de la cinética del biomarcador (aumento y/o descenso de la concentración en el tiempo), dentro de un contexto clínico compatible con isquemia miocárdica aguda. Por ello, en nuestro departamento se ha realizado pruebas de la Troponina cada 3-4 horas hasta completar una serie de 3 pruebas. La utilización de la Troponina T ultrasensible se impuso en nuestro departamento en 2010.

Actualmente se considera:

- **<15 ng/L** : Baja probabilidad de IAM, con elevado valor predictivo negativo.
- **Mas de 50 ng/L** : Sugiere IAM
- **14 - 50 ng/L** : Revalorar clínicamente con una nueva TnThs a las 3 horas. En nuestro departamento se considera como significativo el aumento del 50%.

Se valora para cada paciente si ha presentado infarto previo así como durante el ingreso, el desarrollo de la intervención, durante la hospitalización o durante el seguimiento.

Diabetes Melitus: La muestra fue estratificada en tres grupos: no diabéticos con cifras de glucemia en ayunas inferiores a 110 mg/100ml (6,1 mMol/L), diabéticos sin tratamiento insulínico es decir a tratamiento con dieta o antidiabéticos orales y finalmente los diabéticos a tratamiento con insulina.

Mortalidad por causa cardiovascular. Se recogen los datos de la fecha de muerte así como la causa. Con las *enfermedades cardiovasculares* (ECV) se refiere a los trastornos orgánicos y funcionales del sistema cardíaco y circulatorio, incluidas las lesiones resultantes en otros sistemas orgánicos, clasificadas con los números 390 a 459 en la 10ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades según vienen definidos por la Organización Mundial de la Salud (1992). La nomenclatura de las enfermedades y sus códigos empleados

en el análisis de la muestra global siguen la clasificación denominada "*Klassifikation av sjukdomar och hälsoproblem 1997*" editado por la *Swedish National Board of Health and Welfare* (Socialstyrelsen). Dichas enfermedades comprenden la coronariopatías, las *enfermedades inflamatorias* con afectación del endocardio, de las válvulas cardíacas, del pericardio o del propio miocardio; *los trastornos del ritmo cardíaco*, las *miocardiopatías* (en sus formas dilatada, hipertrófica o restrictiva), *la hipertensión*, *la enfermedad aterosclerótica* – entre ellas destaca la enfermedad cerebrovascular-, *los trastornos circulatorios funcionales de las extremidades*. Las enfermedades ateroscleróticas, incluida la coronariopatía, el ictus y la hipertensión constituyen las enfermedades cardiovasculares más comunes en la población activa; son de origen multifactorial y se inician en etapas más tempranas de la vida.

Mortalidad por cualquier causa. Se recogen los datos de la fecha de muerte así como la causa. La nomenclatura de las enfermedades y sus códigos empleados en el análisis de la muestra global siguen la clasificación denominada "*Klassifikation av sjukdomar och hälsoproblem 1997*" editado por la *Swedish National Board of Health and Welfare* (Socialstyrelsen). Dichas enfermedades comprenden a todas las causas de muerte, inclusive las causadas por enfermedad cardiovascular.

En la parte que corresponde a la comparación entre CABG y ICP se ha procedido a estudiar si los pacientes fueron operados así como el número y tipo de *stents*. Se han contemplado las siguientes variables:

Lesiones coronarias: esta variable se ha empleado en el análisis de los grupos de la muestra: de cada vaso se distinguen a los pacientes según presenten lesión significativa (>70% de la luz del vaso) o no, cuantificando después el número de vasos y agrupando a la población en tres grupos: los que tienen vasos coronarios normales o ateromatosis leve; los que tienen 1-2 vasos coronarios afectados; y los que tienen tres o más vasos afectados. A éste último grupo se adscribe también la lesión aislada de tronco izquierdo.

Fecha de la angiografía coronaria.

Fecha del implante del stent. Para poder valorar el tiempo de supervivencia del stent se contabiliza :

- a) tiempo desde ICP con implantación del stent a trombosis del stent
- b) tiempo desde ICP con implantación de stent hasta muerte
- c) tiempo desde ICP con implantación de stent hasta CABG (si después)
- d) tiempo desde implantación de stent hasta final del estudio

Número de stents implantados: se contabiliza el número de stents implantados, obteniendo así una variable cuantitativa discreta.

Tipo de stent implantado: farmacoactivos (Drug eluting stents, DES) o convencionales (Bare-metal stents, BMS).

Trombosis del stent: Para esta complicación severa se ha indicado dicha variable cualitativa donde los posibles valores son *sí* o *no* para cada paciente, así como la fecha de su diagnóstico.

Reestenosis del stent (ISR): Complicación cuya incidencia en caso afirmativo se ha señalado junto a la fecha de diagnóstico.

CABG: variable cualitativa donde los posibles valores son si o no para cada paciente, según fueran sometidos a dicha operación o no.

Fecha de la cirugía cardíaca (CABG).

Tipo de injertos: Se clasifican según la revascularización se ha llevado a cabo con **1)** arteria mamaria izquierda (AMI) o arteria mamaria derecha (AMD); **2)** otras arterias como la arterial radial (AR) izquierda o derecha así como la arteria gastroepiploica derecha (AGE); **3)** injertos venosos que en nuestro centro comprenden la vena safena magna (izquierda o

derecha) así como la safena parva (izquierda o derecha); **4) vasos mixtos**, es decir injertos de tipo arterial y venoso.

4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los análisis estadísticos se han llevado a cabo mediante el programa STATISTICA 12 (StatSoft®, StatSoft Scandinavia AB / StatSoft Inc., U.S.A.). Las variables cualitativas se expresan en frecuencias absolutas y en porcentajes, mientras que las variables cuantitativas se expresan en media \pm D.E., o en mediana (rango intercuartílico).

Para verificar la presencia de asociación entre variable cualitativas se utilizó la prueba de Chi-cuadrado de Pearson. Para la comparación de variables cuantitativas entre los grupos a estudio (p.ej. stent/no stent) se utilizaron las pruebas t de Student y ANOVA o las pruebas no paramétricas de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis, según las distribuciones fuesen o no normales.

Para verificar la normalidad y homocedasticidad se utilizaron las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y de Levene, respectivamente.

Asimismo, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson y de Spearman para estudiar la correlación entre variables cuantitativas según siguiesen una distribución normal o no.

En el análisis multivariado se empleó la regresión de Cox.

Se consideran estadísticamente significativos aquellos valores de $p < 0,05$.

V. RESULTADOS

5.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

Dividimos nuestra población - los 12577 pacientes comprendidos en el seguimiento - en cinco grupos:

Grupo I comprende 5533 pacientes en los que se realizó una o mas angiografías coronarias sin recibir ninguna intervención coronaria percutánea ni revascularización quirúrgica.

Grupo II comprende 4695 pacientes en los que se realizó ICP una o mas veces.

Grupo III comprende 184 pacientes en los que se realizó ICP y despues hicieron CABG.

Grupo IV comprende a 1237 pacientes sometidos a CABG sin ICP previo

Grupo V comprende 928 pacientes que pudieron haber sido sometidos a CABG antes de 2005. De este grupo, el 43% (n=401) sólo realizaron una coronariografía, el 36% (n=335) realizaron ICP con balón y 21% (n=192) realizaron una o mas sesiones de ICP con implante de stent.

5.1.1. Muestra global

En la tabla II se presentan las variables de la muestra global. Estas fueron edad, estatura, peso, índice de masa corporal, superficie corporal (variables cuantitativas), sexo, tabaquismo, síntomas clínicos (expresados en función del grado de capacidad funcional diaria según los síntomas de Angina o Insuficiencia Cardíaca), hipertensión, infarto de

miocardio previo, Diabetes Melitus, muerte por causa cardiovascular así como mortalidad por cualquier causa (variables cualitativas).

SEXO

La distribución por sexos de los pacientes incluidos en la muestra total presenta un 69 % de hombres y 31% eran mujeres.

EDAD

La media de edad de los pacientes incluidos en el estudio fue de 65,7 años, con una desviación estándar de 10,7 años. La edad media de los hombres fue de 65,1 y de las mujeres de 67,0. La mediana de edad es de 66 con intervalo entre 16–96.

PESO

Esta variable fue recogida en 5819 pacientes, correspondiente al 46 % de los pacientes incluidos en el estudio. La media del peso de estos pacientes fue de 80.8 kgs, con una desviación estándar de 15,2. La mediana del peso es de 80 kg. con intervalo entre 38-180.

OBESIDAD

La variable IMC fue recogida en 5223 de los pacientes correspondiente al 42 % de los incluidos en el estudio. La media del IMC fue de 27,2 kg/m² con una desviación estándar de 4,6. La mediana del IMC es de 26,6 con intervalo entre 15,7-82,2. La superficie corporal presenta en estos pacientes una media de 1,94 m² con una desviación estándar de 0,2.

De estos 5223 pacientes cuyos datos permiten estudiar la presencia o no de obesidad fueron 3624 (69%) eran hombres y 1599 (31%) mujeres. Un total de 1155 (22%) pacientes presentaban un IMC superior a 30. El 25,4% (n=405) de las mujeres presentaban un IMC superior a 30 frente a 20,7% (n=750) de los hombres (p = 0,0002).

TABAQUISMO

La presencia de tabaquismo fue recogida en 8421 pacientes, lo que representa el 67% de la muestra total. Fumadores activos o exfumadores eran 4811 (57%) pacientes y no fumadores eran 3610 (43%). El 69% eran varones y el 31% eran mujeres.

De los no fumadores fueron hombres 59% (2132 pacientes) y mujeres el 41% (1478 pacientes), y de los fumadores o exfumadores fueron hombres el 77% (3687 pacientes) y el 23% mujeres (1124 pacientes).

Entre las mujeres un 57% (N=1478) eran no fumadoras frente a un 43% (N=1124) que si lo eran.

Los hombres presentan a un 37% (N=2132) que son no fumadores frente a un 63% (N=3687) que son fumadores o exfumadores. La presencia del tabaquismo es significativamente mayor entre los hombres comparado con las mujeres, $p=0,00001$.

DISLIPEMIA

De los 12577 pacientes comprendidos en la muestra global consta el tratamiento anticolesterolémico para 4157 (33%) pacientes. De los tratados el 70,5% fueron hombres (N=2932) y el 29,5% mujeres (N=1225), $p= 0,0485$.

En cuanto a la diferencia entre hombres y mujeres vemos que de los hombres un 59% (n=2952) eran tratados con statinas frente a un 53,4% de las mujeres (n=1225), siendo esta diferencia estadísticamente significativa: $p= 0,0340$.

SÍNTOMAS CLÍNICOS

Esta variable fue recogida para el total de los pacientes. De los 12577 pacientes, 8665 (68,9%) fueron hombres y 3912 (31,1%) fueron mujeres. De los incluidos en la muestra, 9432 (75%) pacientes corresponden a las clases I,II de la NYHA y 3145 (25%) a las clases III y IV de la NYHA. De los 9432 pacientes que estaban en clases I o II, el 68,2% eran hombres y el 31,8% mujeres, y de los pacientes en clases III y IV, el 71% eran hombres y el 29% mujeres. Entre las mujeres un 76,7% (N=3000) estaban en clases I o II

frente a un 23,3% en clases III y IV (N=912). Los hombres presentan un 74,2% (N=6432) clases I o II frente a un 25,8% en clases III y IV (N=2233). Los hombres tienen mayor presencia entre las clases III o IV con respecto a las mujeres (25,8% vs 23,3%), $p=0,0032$.

HIPERTENSIÓN

Esta variable fue recogida en 8941 (71%) de los pacientes. De estos, 4207 (47,1%) eran hipertensos. Entre los hipertensos, el 67,6% eran hombres y el 32,4% mujeres, resultando esta diferencia como significativa: $p=0,0014$. En cuanto a diferencias según sexo vemos que de las mujeres un 49,6% (n=1361) eran hipertensas frente a 45,9% (n=2846) entre los hombres, sin que esta diferencia resulte estadísticamente significativa: $p=0,0977$.

INFARTO DE MIOCARDIO PREVIO

Esta variable fue recogida en el total de los 12577 pacientes y 2656 (21%) habían sufrido un infarto de miocardio con anterioridad. De los pacientes que habían sufrido un infarto previo el 73,4% (N=2029) eran hombres y el 23,6% (N=627) mujeres de los pacientes que no habían sufrido un infarto de miocardio previo el 33,1% (N=3285) eran mujeres y el 66,9% (N=6636) hombres.

Un 84% (N=3285) de las mujeres no habían sufrido un infarto, frente a un 16% (N=627) que sí lo habían padecido. Los hombres presentan un 76,6% (N=6636) que no habían sufrido un infarto, frente a un 23,4% que sí lo habían padecido (N=2039). En la muestra vemos que la incidencia de infarto de miocardio previo era mayor entre los hombres que entre las mujeres (23,4% vs 16%), $p=0,00001$.

DIABETES MELITUS

Esta variable fue recogida en la totalidad de los pacientes y el 12,6% de los pacientes eran diabéticos. De los diabéticos el 67,9% eran hombres y el 32,1% mujeres. Entre las mujeres el 87% no presentaban diabetes y un 13% si lo eran, mientras que entre los hombres un 87,6% no eran diabéticos y un 12,4% si lo eran. Estas diferencias no logran alcanzar la

significación estadística puesto que el valor de p es de 0,3742.

En cuanto a los tratados con insulina, vemos que entre los hombres que eran diabéticos (1076), el 33% (357) fueron tratados con insulina. De las mujeres diabéticas (508) el 40% (200) estaban a tratamiento con insulina, resultando dicha diferencia (40% vs 33%) estadísticamente significativa: $p=0,0187$.

Tabla II. Tabla descriptiva de la Muestra global

		Hombres (n=8665)	Mujeres (n=3912)	Total (n=12577)
VARIABLES				
Edad (años)				
	N	8665	3912	12577
	Media	65,1	67,0	65,7
	DS	10,7	10,9	10,8
	Mediana	66	68	66
	R	16 – 96	22 - 95	16 - 96
Estatura (cm)				
	N	3630	1601	5231
	Media	176,4	162,8	172,2
	DS	6,9	6,3	9,2
	Mediana	176	163	173
	R	120 – 199	133 - 184	120 - 199
Peso (kg)				
	N	4023	1796	5819
	Media	84,8	72,0	80,8
	DS	13,9	14,1	15,2
	Mediana	83	70	80
	R	40 – 180	38 - 147	38 - 180
IMC (kg/m²)				
	N	3624	1599	5223
	Media	27,2	27,2	27,2
	DS	4,3	5,1	4,6
	Mediana	26,7	26,5	26,6
	R	15.7 - 82.2	16.5 - 57.6	15.7 - 82.2
S.C. (m²)				
	N	3624	1599	5223
	Media	2,01	1,77	1,94
	DS	0,17	0,17	0,20
	Mediana	2,00	1,77	1,94
	R	1.1 - 2.7	1.2 - 2.4	1.1 - 2.7

	Hombres (n=8665)	Mujeres (n=3912)	Total (n=12577)
Obesidad			
IMC≤30	2874 (79%)	1194 (75%)	4068 (78%)
IMC>30	750 (21%)	405 (25%)	1155 (22%)
Total	3624	1599	5223
Tabaquismo			
No fumadores	2132 (37%)	1478 (57%)	3610 (43%)
Fumadores	3687 (63%)	1124 (43%)	4811 (57%)
Total	5819	2602	8421
Síntomas clínicos			
0,I,II	6432 (74%)	3000 (77%)	9432 (75%)
III,IV	2233 (26%)	912 (23%)	3145 (25%)
Total	8665	3912	12577
Hipertensión			
No	3350 (54%)	1384 (50%)	4734 (53%)
Si	2846 (46%)	1361 (50%)	4207 (47%)
Total	6196	2745	8941
Infarto de Miocardio previo			
No	6636 (77%)	3285 (84%)	9921 (79%)
Si	2029 (23%)	627 (16%)	2656 (21%)
Total	8665	3912	12577
Diabetes			
No diabetes	7589 (88%)	3404 (87%)	10993 (87%)
No insulina	719 (8.3%)	308 (7.9%)	1027 (8.2%)
Si insulina	357 (4.1%)	200 (5.1%)	557 (4.4%)
Total	8665	3912	12577
Muerte cardiovascular			
No fallecidos	7720 (89%)	3496 (89%)	11216 (89%)
Fallecidos	945 (10.9%)	416 (10.6%)	1361 (10.8%)
Total	8665	3912	12577
Mortalidad cualquier causa			
No fallecidos	7074 (82%)	3233 (83%)	10307 (82%)
Fallecidos	1591 (18%)	679 (17%)	2270 (18%)
Total	8665	3912	12577

MORTALIDAD POR CUALQUIER CAUSA

La variable de *mortalidad por cualquier causa* fue recogida en el total de los pacientes. A la conclusión del seguimiento (31 octubre de 2011) seguían vivos 10307 (82%) pacientes de la muestra global. De los 2270 pacientes fallecidos fueron 1591 (70%) hombres y 679 (30%) mujeres, lo cual corresponden al 12,6% y 5,4% de la muestra global respectivamente siendo

estas diferencias sin significación estadística: $p=0,1752$. En cuanto a diferencias según sexo vemos que de los hombres fallecieron un 18,4% ($n=1591$) frente a un 17,4% ($n=679$) entre las mujeres, sin que esta diferencia resulte estadísticamente significativa: $p=0,5597$.

Entre las principales causas de mortalidad se encuentran, además de las enfermedades cardiovasculares (60%), las neoplasias (20%), patología cerebrovascular (6%), enfermedades del aparato respiratorio (4%), y otras patologías de menor entidad.

En la figura 1 vemos representada la supervivencia de los cinco grupos comprendidos en la muestra global. En primer lugar el grupo I presenta una supervivencia al cabo de un año de 95,5%; a los 5 años de 86% y a los diez años de 81%. El grupo II presenta una supervivencia al cabo de un año de 95,5%; a 5 años de 86% y a los diez años de 84%. El grupo III presenta una supervivencia que a un año es de 96%; a los 2,5 años de 93% y que a los 5 es de 88%. El grupo IV presenta una supervivencia a 1 año es de 95,5%, a los 2,5 años de 92% y a los 5 años de 89%. Finalmente el grupo V presenta una supervivencia a un año de 93%; a los 5 años de 77% y a los diez años de 64%. Tomando como referencia el grupo II, el grupo I presenta $p<0,001$; el grupo III presenta $p=n.s.$; el grupo IV presenta $p<0,001$ y el grupo V presenta $p=n.s.$

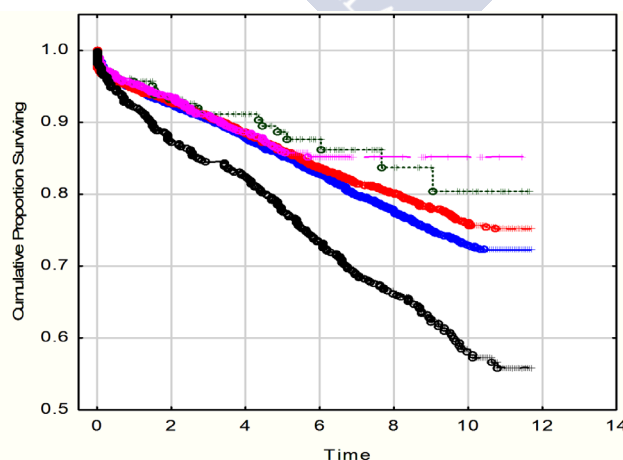


Figura 1: Supervivencia y mortalidad por cualquier causa en la muestra global. Grupo I=color azul; Grupo II=color rojo; Grupo III=color verde; Grupo IV=color rosa; Grupo V =color negro. $P(\text{logrank}) = 0,000001$.

En la figura 2 presentamos la supervivencia según sexo, siendo para las mujeres del 94,5%, 86% y 74% a uno, cinco y diez años respectivamente. En los hombres la supervivencia fue del 96%, 85% y 72% en los mismos periodos de tiempo. $P = 0,90171$.

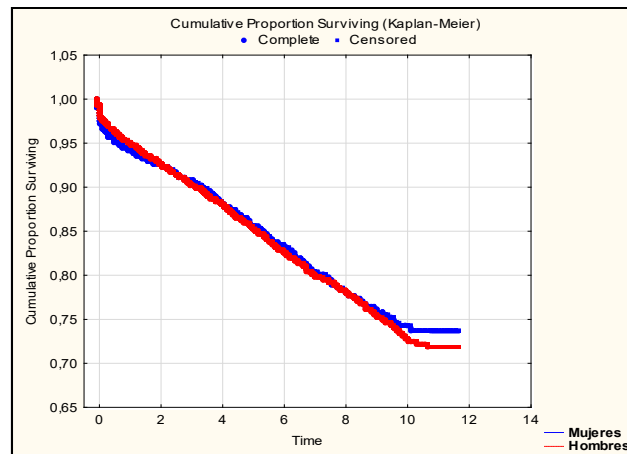


Figura 2. Supervivencia según el sexo en la muestra global. Color azul: hombres; color rojo: mujeres.

En cuanto a la mortalidad (cualquier causa) según categorías de edad vemos que a mayor edad, mas alta es al incidencia de muerte. En la figura 3 se representa a la población en cuatro categorías, de 59 años o mas jóvenes (color azul), de 60-69 años (color rojo) y de 70-79 años (color verde) asi como los mayores de 80 años (color rosa). El grupo que comprende a los mas jóvenes presenta al cabo de un año una supervivencia de 98,5%, al cabo de 5 años de 95% y a los 10 años de 88%. El grupo de los 60-69 años presenta una supervivencia de 97,5%, 90% y 79% a 1, 5 y 10 años, respectivamente, y el grupo de los 70-79 años de 94%, 80% y 58% en los mismos periodos de tiempo. Finalmente, el grupo de los mayores de 80 años presenta una supervivencia de 87%, 62% y 35% a 1, 5 y 10 años, respectivamente. La mayor mortalidad del grupo mas anciano presenta significación estadística en todos los grupos, $p = 0,000001$. Tomando como referencia el grupo mas joven (16-59 años), el grupo de 60-69 años presenta $p < 0,001$; el grupo de 70-79 años presenta $p < 0,001$ asi como el grupo de mayores de 80 años que también presenta $p < 0,001$.

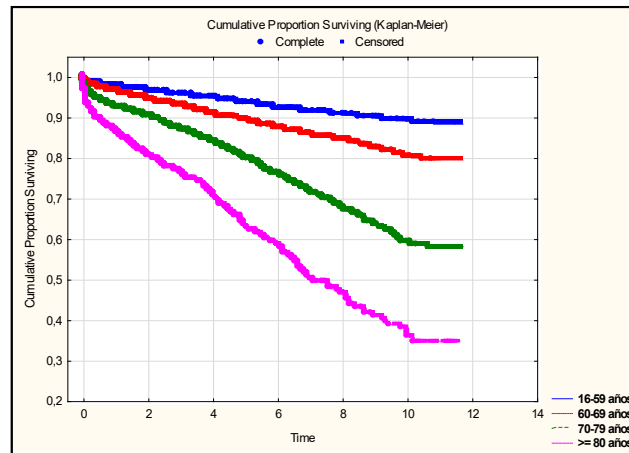


Figura 3. Supervivencia según grupos de edad en la muestra global. Color azul=16-59 años; color rojo=60-69 años; color verde=70-79 años; color rosa ≥ 80 años. P (logrank)=0,00005.

En la figura 4 presentamos la mortalidad por cualquier causa de la población según presentan o no obesidad. Los pacientes con Índice de Masa Corporal (IMC) por debajo o igual a 30 kg/m^2 presentan al cabo de un año una supervivencia de 96%, al cabo de 5 años de 86% y a los 10 años de 80%. El grupo con IMC mayor de 30 kg/m^2 presenta una supervivencia de 97,5%, 88% y 74% en los mismos periodos de tiempo, respectivamente ($p = 0,129$).

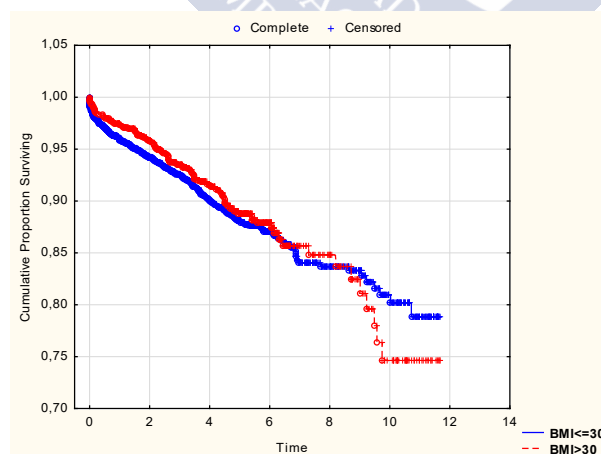


Figura 4. Supervivencia en la muestra global según IMC (muerte por cualquier causa). Color azul: $\text{IMC} \leq 30 \text{ kg/m}^2$; Color rojo: $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$

En la figura 5 presentamos la supervivencia según sintomatología clínica (CCS/NYHA) (mortalidad por cualquier causa). Los pacientes correspondientes a las clases I, II presentan

al cabo de un año una supervivencia de 95%, al cabo de 5 años de 86% y a los 10 años de 74%. El grupo con sintomatología clínica (CCS/NYHA) correspondiente a las clases III y IV presentan una supervivencia de 94%, 84% y 70% en los mismos periodos de tiempo, respectivamente. $P = 0,00516$.

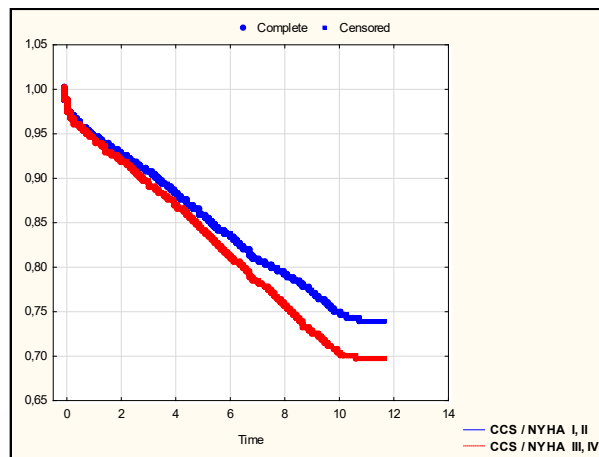


Figura 5. Supervivencia según sintomatología clínica C.C.S. / N.Y.H.A (muerte por cualquier causa). Color azul: C.C.S./N.Y.H.A= I,II; Color rojo: C.C.S./N.Y.H.A= III,IV.

En la figura 6 presentamos la supervivencia según enfermedad hipertensiva. La supervivencia de las personas sin enfermedad hipertensiva al cabo de un año era de 96%, al cabo de 5 años de 92% y a los 10 años de 76%. Los pacientes con hipertensión presentan una supervivencia de 96%, 86% y 74% en los mismos periodos de tiempo, respectivamente. $P = 0,328$.

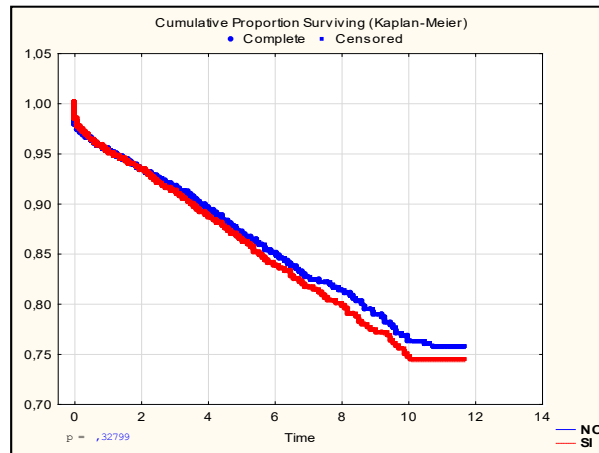


Figura 6. Supervivencia en la muestra global según presencia o no de enfermedad hipertensiva (muerte por cualquier causa). Color azul = sin hipertensión; Color rojo = con hipertensión.

En la figura 7 se representa la supervivencia en las personas sin infarto de miocardio previo, que a 1 año es de 95%, a 5 años de 84% y a 10 años de 74%. Los pacientes con infarto de miocardio previo presentan una supervivencia de 94%, 81,5% y 68% en los mismos periodos de tiempo, respectivamente. $P = 0,00013$.

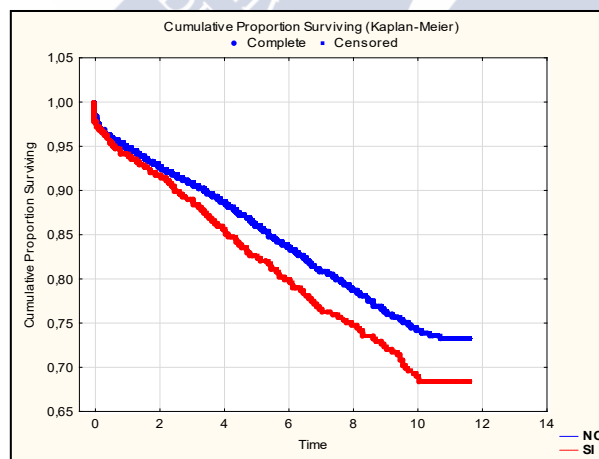


Figura 7. Supervivencia en la muestra global según presencia o no de Infarto de Miocardio previo (muerte por cualquier causa). Color azul = sin Infarto de Miocardio previo; Color rojo = con Infarto de Miocardio previo

En la figura 8 se representa la supervivencia en las personas sin enfermedad diabética que a 1 año era de 95%, a 5 años de 87% y a 10 años de 74%. Los pacientes con enfermedad

diabética presentan una supervivencia de 94%, 80% y 64% en los mismos periodos de tiempo, respectivamente. $P = 0,000001$.

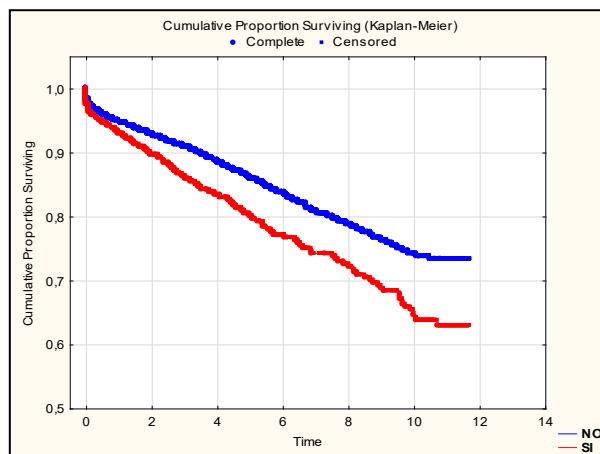


Figura 8. Supervivencia en la muestra global según presencia o no enfermedad diabética (muerte por cualquier causa). Color azul = no diabéticos; Color rojo = sí diabéticos.

MORTALIDAD POR CAUSA CARDIOVASCULAR

La variable de Mortalidad por causa cardiovascular fue recogida en el toptal de los pacientes. De éstos fallecieron 1361 (10,8%) por causa cardiovascular, por lo que la enfermedad cardiovascular representa el 60% de la mortalidad global. De los 1361 fallecidos fueron 945 (69%) hombres frente a 416 (31%) mujeres. Esta diferencia no logra alcanzar la significación estadística puesto que el valor de p es de 0,6494. Es de notar, que de los 1361 fallecidos por causas cardiovasculares el 70 % corresponden a enfermedades cardíacas isquémicas, y en el resto destacan un 5,4% correspondiente a insuficiencia cardiaca, 5% que corresponde a las enfermedades de endocardio/valvulares, y un 4% que corresponde al grupo de las cardiomiopatías. En la figura 9 vemos representada la supervivencia de los cinco grupos comprendidos en la muestra global (muerte por causa cardiovascular). En primer lugar el grupo I presenta una supervivencia al cabo de un año de 96,5%; a los 5 años de 91,5% y a los diez años de 89%. El grupo II presenta una supervivencia al cabo de un año de 96%; a los 5 años de 91,5% y a los diez años de 90%. El grupo III presentan una supervivencia que al cabo de 1 año era de 97,5%, a 2,5 años de 94% y a 5 años de 91%. El grupo IV presenta una supervivencia a 1 año de 96%; a los 2,5 años de 94,5% y a los 5 de 93%. Finalmente el grupo

V presenta una supervivencia a 1 año de 93%; a los 5 años de 85% y a los diez años de 79%. Tomando como referencia el grupo II, el grupo I presenta $p=0,01$; el grupo III presenta $p=n.s.$; el grupo IV presenta $p<0,001$ y el grupo V presenta $p=0,074$.

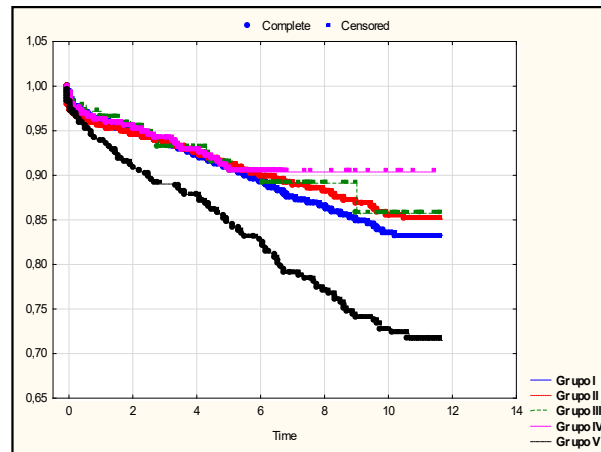


Figura 9: Supervivencia (muerte cardiovascular) en la muestra global. Grupo I=color azul; Grupo II=color rojo; Grupo III=color verde; Grupo IV=color rosa; Grupo V =color negro. P (logrank) =0,000001.

En la figura 10 presentamos la supervivencia según sexo, siendo para las mujeres del 95,5%, 91% y 84% a 1, 5 y 10 años respectivamente. En los hombres la supervivencia fue de 96%, 91% y 83% en los mismos periodos de tiempo. $P = 0,546$.

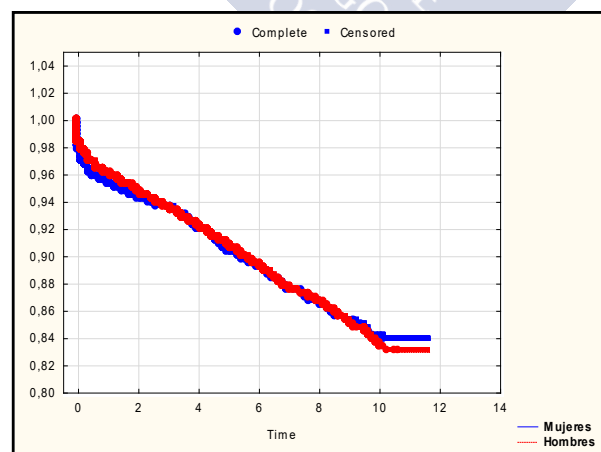


Figura 10. Supervivencia según el sexo en la muestra global (muerte cardiovascular). Color azul=mujeres; color rojo= hombres.

En cuanto a la mortalidad cardiovascular según categorías de edad vemos que a mayor edad, mas alta es al incidencia de muerte. En la figura 11 se representa a la población en cuatro categorías, de 59 años o mas juvenes (color azul), de 60-69 años (color rojo) y de 70-79 años (color verde) asi como los mayores de 80 años (color rosa). El grupo mas joven presenta a un año una supervivencia de 98,5%, a 5 años de 97% y a 10 años de 94,5%. El grupo de los 60-69 años presenta una supervivencia de 97%, 93% y 89% a 1, 5 y 10 años, respectivamente, y el grupo de los 70-79 años de 95%, 88% y 74% en los mismos periodos de tiempo. Finalmente, el grupo de los mayores de 80 años presenta una supervivencia de 89%, 72% y 50,5% a 1, 5 y 10 años, respectivamente. Tomando como referencia el grupo de 16-59 años, el grupo de 60-69 años presenta $p < 0,001$; el grupo de 70-79 años presenta $p < 0,001$ asi como el grupo de mayores de 80 años que también presenta $p < 0,001$.

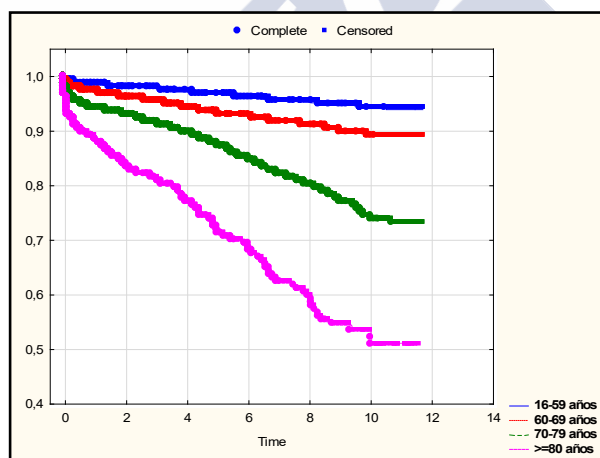


Figura 11. Supervivencia según grupos de edad en la muestra global (muerte por causa cardiovascular). Color azul=16-59 años; color rojo=60-69 años; color verde=70-79 años; color rosa ≥ 80 años. P (logrank)=0,000001.

En la figura 12 se representa la supervivencia por causa cardiovascular según presentan o no obesidad. Los pacientes con Índice de Masa Corporal por debajo o igual a 30 kg/m^2 presenta al cabo de un año una supervivencia de 97%, al cabo de 5 años de 93% y a los 10 años de 88%. El grupo con Índice de Masa Corporal mayor de 30 kg/m^2 presenta una supervivencia de 98%, 93,5% y 82,5% en los mismos periodos de tiempo, respectivamente ($p = 0,37576$).

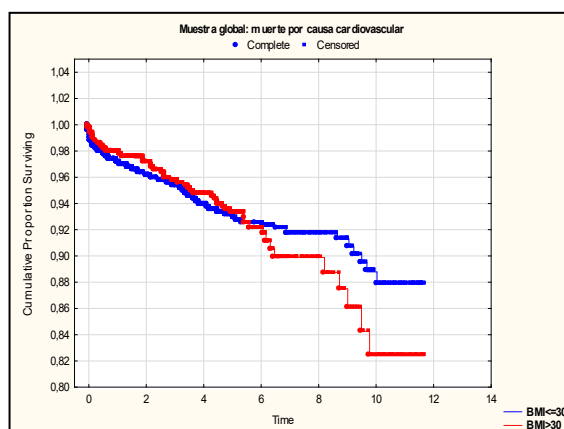


Figura 12. Supervivencia en la muestra global según Índice de Masa Corporal (muerte por causa cardiovascular). Color azul: $IMC \leq 30 \text{ kg/m}^2$; Color rojo: $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$.

En la figura 13 presentamos la supervivencia según sintomatología clínica (CCS/NYHA) (mortalidad por cualquier causa). Los pacientes correspondientes a las clases I, II presentan al cabo de un año una supervivencia de 96%, al cabo de 5 años de 91,5% y a los 10 años de 84,5%. El grupo con sintomatología clínica (CCS/NYHA) correspondiente a las clases III y IV presenta una supervivencia de 95,5%, 91% y 81% en los mismos periodos de tiempo, respectivamente. $P = 0,0021$.

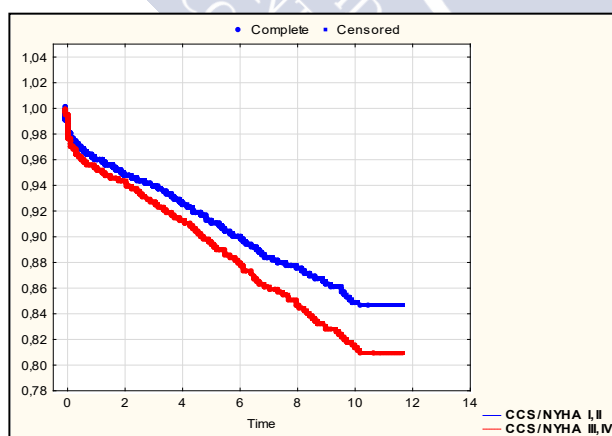


Figura 13. Supervivencia en la muestra global según sintomatología clínica conforme a la clasificación C.C.S. / N.Y.H.A (muerte por causa cardiovascular). Color azul: C.C.S./N.Y.H.A= I,II; Color rojo: C.C.S./N.Y.H.A= III,IV.

En la figura 14 presentamos la supervivencia según enfermedad hipertensiva. La supervivencia de las personas sin enfermedad hipertensiva al cabo de un año era de 96,5%,

al cabo de 5 años de 92% y a los 10 años de 86%. Los pacientes con hipertensión presentan una supervivencia de 96%, 91,5% y 84% en los mismos periodos de tiempo, respectivamente. $P = 0,10767$

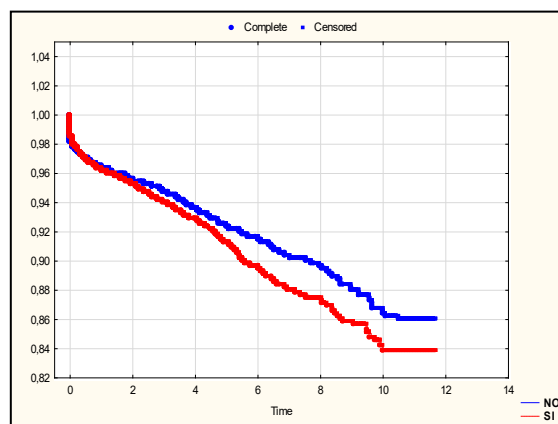


Figura 14. Supervivencia en la muestra global según presencia o no de enfermedad hipertensiva (muerte por causa cardiovascular). Color azul = sin hipertensión; Color rojo = con hipertensión.

En la figura 15 presentamos la supervivencia según infarto de miocardio previo (mortalidad por causa cardiovascular). Los pacientes que no sufrieron un infarto previo presentan una supervivencia a 1 año de 96,5%, al cabo de 5 años de 92,5% y a los 10 años de 84%. Los pacientes con infarto de miocardio previo presentan una supervivencia de 95,5%, 86% y 80% en los mismo periodos de tiempo, respectivamente ($p = 0,00022$).

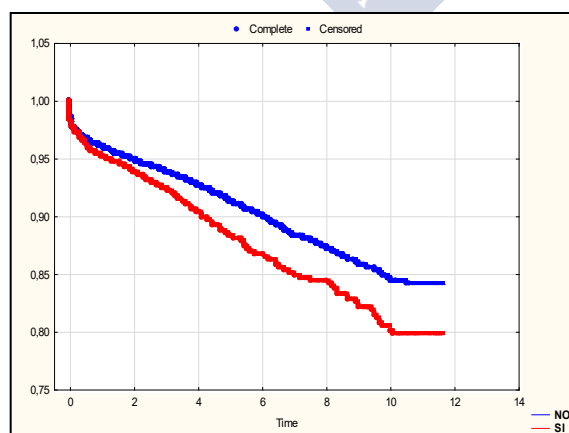


Figura 15. Supervivencia en la muestra global según presencia o no de Infarto de Miocardio previo (muerte por causa cardiovascular). Color azul = sin Infarto de Miocardio previo; Color rojo = con Infarto de Miocardio previo.

En la figura 16 presentamos la supervivencia según la presencia o no de enfermedad diabética. En la muestra las personas sin diabetes presentan una supervivencia a 1 año de 96%, a 5 años de 92% y a 10 años de 84%. Los pacientes con enfermedad diabética presentan una supervivencia de 95%, 85% y 76% en los mismos periodos de tiempo, respectivamente ($p= 0,0001$).

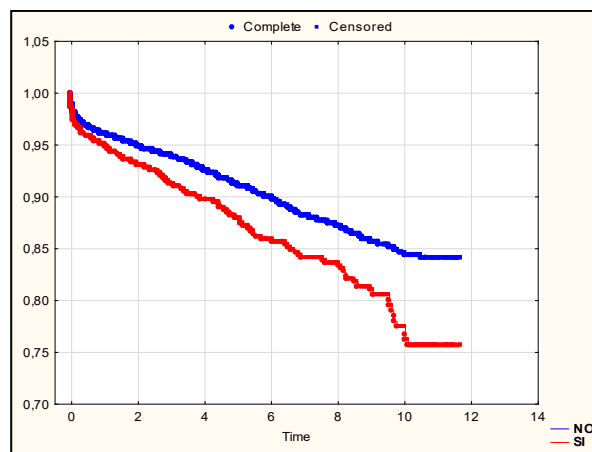


Figura 16. Supervivencia en la muestra global según presencia o no enfermedad diabética (muerte por causa cardiovascular). Color azul = no diabéticos; Color rojo = sí diabéticos.

Tabla III: Causas de muerte en el seguimiento de la muestra global según los códigos establecidos en la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima versión (CIE-10) y conforme a la publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Causas de muerte (clasificación CIE-10)		Mujeres	Hombres	Total
A-B	Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias	13	13	26
C	Neoplasias	113	345	458
D	Enf. de la sangre y órganos hematopoyéticos, trast. de la inmunidad	8	14	22
E	Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas	29	53	82
F	Trastornos mentales y del comportamiento	7	13	20
G	Enfermedades del sistema nervioso	3	6	9
I	Enfermedades del sistema circulatorio:			
	I0 Fiebre reumática aguda, Cardiopatías reumáticas crónicas	6	5	11
	I1 Enfermedades hipertensivas	3	2	5
	I2 Enfermedades cardíacas isquémicas y enferm. cardíaca pulmonar	289	660	949
	I3 Pericarditis - Enfermedad del pericardio - Endocarditis	24	41	65
	I4 Miocarditis, Cardiomiopatía, trastornos de la conducción eléctrica	9	42	51
	I5 Insuficiencia cardíaca	25	49	74
	I6 Enfermedades Cerebrovasculares	44	91	135
	I7 Enfermedad de Arterias, arteriolas y capilares	15	48	63
	I8 Enfermedades de venas, vasos linfáticos y nodos linfáticos	1	5	6
	I9 Otros trastornos del sistema circulatorio y trastornos sin especificar	0	2	2
J	Enfermedades del sistema respiratorio	31	65	96
K	Enfermedades del aparato digestivo	19	34	53
L	Enfermedades de la piel y el tejido subcutáneo	3	4	7
M	Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo	6	7	13
N	Enfermedades del aparato genitourinario	10	21	31
Q	Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas	2	7	9
R	Síntomas, signos y hallazgos anormales no clasificados en otra parte	9	19	28
V	Causas externas de morbilidad y de mortalidad	0	4	4
W	Causas externas de morbilidad-mortalidad por trauma	5	16	21
X	Causas externas de morbilidad-mortalidad por exposición a fuego/humo	3	19	22
Y	Causas externas de morbilidad-mortalidad por exposición a violencia	2	6	8
Todos:		679	1591	2270

5.1.2. GRUPO I: Pacientes sometidos solamente a coronariografía

En la Tabla IV se presentan los datos descriptivos de este grupo.

SEXO

De este grupo (N= 5533), 63 % (N=3478) eran hombres y 37% (N=2055) eran mujeres.

EDAD

La media de edad de los pacientes de este grupo fue de 65,1 años, con una desviación estándar de 11,2 años. La mediana de edad es de 66 con intervalo entre 16 – 92.

La edad media de los hombres fue de 64,6 y de las mujeres de 66,0.

PESO:

Esta variable fue recogida en 2026 (37%) pacientes. La media del peso de los pacientes de este grupo fue de 80.2 kgs, con una desviación estándar de 16.3. La mediana del peso es de 79 kg,. con intervalo entre 38-158.

OBESIDAD

Las variables IMC así como la de superficie corporal fue recogida en 1922 (35%) pacientes. La media del IMC de los pacientes incluidos fue de 27,3 kg/m² con una desviación estándar de 4,9. La mediana del IMC es de 26,7 con intervalo entre 15,7-82,2.

De los 1922 pacientes, 1140 (59%) fueron hombres y 782 (41%) mujeres. Entre los hombres el 22% (n=255) son obesos frente a 25% (n=195) de las mujeres (p= 0,1916).

TABAQUISMO

La presencia de tabaquismo fue recogida en 2431 pacientes, lo que representa el 44% de este grupo (n=5533). Fumadores activos o exfumadores eran 1239 (51%) pacientes y no fumadores eran 1192 (49%). El 58% eran varones y el 42% eran mujeres.

De los no fumadores fueron hombres 49% (583 pacientes) y mujeres el 51% (609 pacientes), y de los fumadores o exfumadores fueron hombres el 67% (825 pacientes) y el 33% mujeres (414 pacientes). Entre las mujeres un 60% (N=609) eran no fumadoras frente a un 40% (N=414) que si lo eran. Los hombres presentan a un 59% (N=825) que son fumadores o exfumadores frente a un 41% (N=583) que son no fumadores. La presencia del tabaquismo es significativamente mayor entre los hombres comparado con las mujeres, $p=0,00001$.

DISLIPEMIA

De los 5533 pacientes del grupo, solamente 1343 (24,2%) estaban a tratamiento con estatinas.

SÍNTOMAS CLÍNICOS

Esta variable fue recogida en la totalidad de los pacientes. El 83% de los pacientes se encontraban en estadios funcionales I o II de la NYHA y el 17% restante pertenecían a las clases III,IV. De los 4608 pacientes que estaban en las clases I o II el 62% eran hombres (N=2873) y el 38% mujeres (N=1735), y de los pacientes con clases III y IV (N=925), el 65% hombres (N=605) y el 35% eran mujeres (N=320). Tanto en hombres como en mujeres, el porcentaje mas alto (84 y 83 %, respectivamente), se encontraban en estadios funcionales mas bajos (I,II) no presentando estos datos ninguna significación estadística en cuanto a diferencias entre hombres y mujeres: $p= 0,079$.

HIPERTENSIÓN

Esta variable fue recogida en 2527 (46%) de los pacientes. La hipertensión estaba presenta en el 46% de los pacientes, no habiendo diferencias entre hombres y mujeres ($p=0,62$).

INFARTO DE MIOCARDIO PREVIO

Esta variable fue recogida en el total de los 5533 pacientes y 360 (7%) pacientes habian sufrido un infarto de miocardio con anterioridad. De estos, el 73% (n=263) eran hombres y el 27% (n=97) mujeres. Un 95% (N=1958) de las mujeres no habian sufrido un infarto, y entre los hombres un 92% (N=3215) no habian sufrido un infarto. En la muestra vemos que la incidencia de infarto de miocardio previo era mayor entre los hombres que entre las mujeres (8% vs 5%), $p=0,00001$.

DIABETES MELITUS

Esta variable fue recogida en todos los pacientes de este grupo, y el 7,2% de los pacientes eran diabeticos. De éstos el 61% (241) eran hombres y el 39% (n=167) eran mujeres. Entre las mujeres un 92,3% no presentaban diabetes y un 7,7% sí lo eran, mientras que entre los hombres un 93% no eran diabeticos y un 7% sí lo eran ($p= 0,3229$).

En cuanto a los tratados con insulina, vemos que entre los hombres que eran diabeticos (241) el 40% (98) fueron tratados con insulina. De las mujeres diabeticas (157) el 44% (69) estaban a tratamiento con insulina, no resultando dicha diferencia estadísticamente significativa ($p=0,5163$).

MORTALIDAD POR CUALQUIER CAUSA

Esta variable fue recogida en todos los pacientes de este grupo. A la conclusión del seguimiento (31 octubre de 2011) seguían vivos el 81% (4504) de los pacientes. Del 19% que fallecieron (1029), 711 (69%) fueron hombres y 318 (31%) mujeres. De los hombres fallecieron el 20% y de las mujeres el 15% ($p= 0,00001$).

En la figura 17 se representa la supervivencia del grupo I (mortalidad por cualquier causa) que a 1 año es de 95,5%, a los 5 años de 86% y a los diez años de 81%.

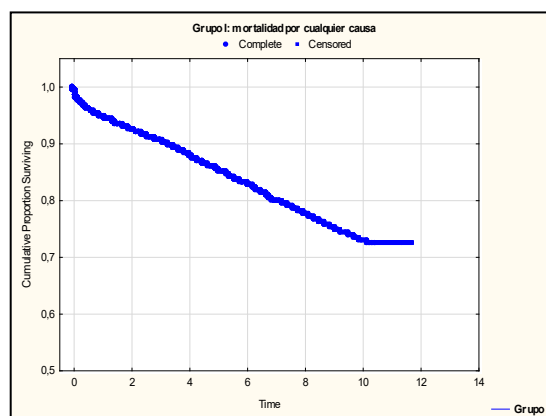


Figura 17. Supervivencia del Grupo I (muerte po cualquier causa)

En la figura 18 presentamos la supervivencia según sexo, siendo para las mujeres del 95%, 87,5% y 77% a uno, cinco y diez años respectivamente. En los hombres la supervivencia fue del 95%, 85% y 71% en los mismos periodos de tiempo. $P = 0,00515$.

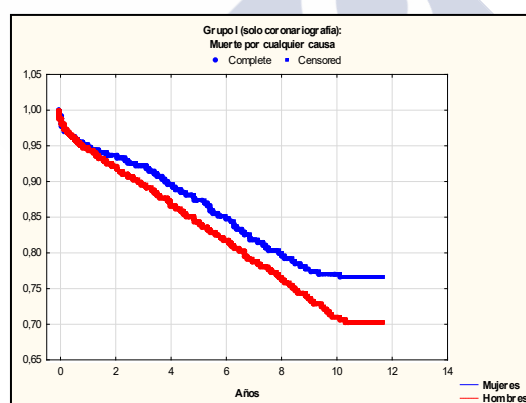


Figura 18. Supervivencia del Grupo I según sexo. Mortalidad por cualquier causa. Color azul: mujeres; color rojo: hombres.

En la figura 19 presentamos la supervivencia del Grupo I según cuatro categorías de edad, de 59 años o mas jóvenes (color azul), de 60-69 años (color rojo), de 70-79 años (color verde) y de color rosa los pacientes mayores de 80 años. La mortalidad en el grupo que comprende a los pacientes mas jóvenes presenta al cabo de un año una supervivencia de 98,5%, al cabo de 5 años de 95% y a los 10 años de 90%. El grupo de los 60-69 años presenta una mortalidad de 97,5%, 89% y 80%, respectivamente. El grupo de los 70-79 años de 93%, 80% y 59%, respectivamente. Finalmente el grupo de los mayores de 80 años

presentan una supervivencia de 88%, 60% y 35%, respectivamente. Tomando como referencia el grupo mas joven (16-59 años), el grupo de 60-69 años presenta $p<0,001$; el grupo de 70-79 años presenta $p<0,001$ asi como el grupo de mayores de 80 años que también presenta $p<0,001$.

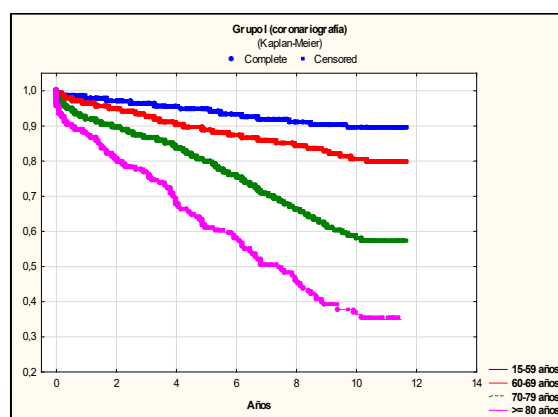


Figura 19. Supervivencia y mortalidad por cualquier causa del Grupo I según edad. Color azul=16-59 años; color rojo=60-69 años; color verde=70-79 años; color rosa ≥ 80 años.

En la figura 20 presentamos la mortalidad por cualquier causa del Grupo I según presentan o no obesidad. Los pacientes con Índice de Masa Corporal por debajo o igual a 30 kg/m^2 presenta a 1 año una supervivencia de 95%, a 5 años de 85% y a 10 años de 83%. El grupo con Índice de Masa Corporal mayor de 30 kg/m^2 presenta una supervivencia de 97,5%, 90% y 76%, respectivamente ($p = 0,14236$).

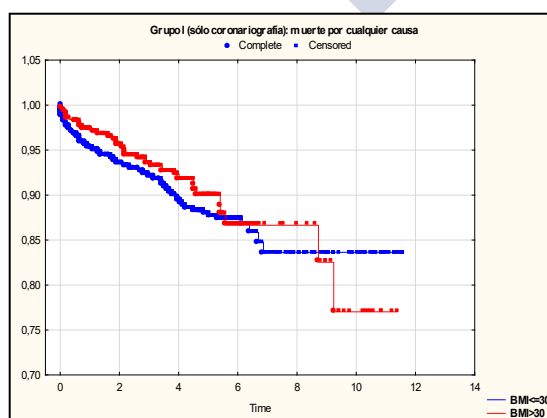


Figura 20. Supervivencia del Grupo I según Índice de Masa Corporal. (Mortalidad por cualquier causa) Color azul: $\text{IMC} \leq 30 \text{ kg/m}^2$; Color rojo: $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$

En la figura 21 presentamos la supervivencia del Grupo I (mortalidad por cualquier causa) según sintomatología clínica. Los pacientes correspondientes a las clases I, II presentan al cabo de un año una supervivencia de 96%, al cabo de 5 años de 87% y a los 10 años de 75%. El grupo con sintomatología clínica correspondiente a las clases III y IV presenta una supervivencia de 95%, 82% y 67%, respectivamente. $P = 0,00001$.

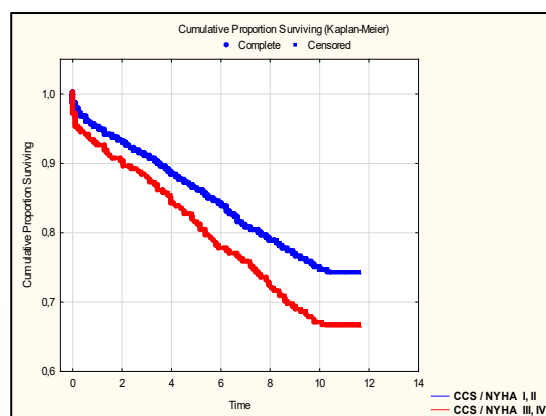


Figura 21. Supervivencia en el Grupo I según sintomatología clínica (C.C.S. / N.Y.H.A). Mortalidad por cualquier causa. Color azul=clases I,II de la C.C.S./N.Y.H.A; Color rojo= clases III,IV de la C.C.S./N.Y.H.A.

En la figura 22 presentamos la supervivencia según enfermedad hipertensiva. La supervivencia de las personas sin enfermedad hipertensiva al cabo de un año era de 96%, al cabo de 5 años de 87,5% y a los 10 años de 83%. Los pacientes con hipertensión presenta una supervivencia de 96%, 88% y 79%, respectivamente ($p = 0,869$).

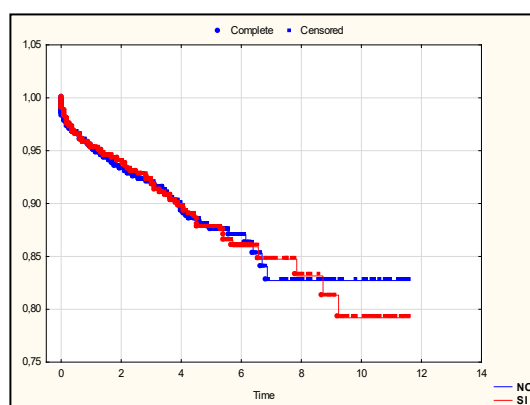


Figura 22. Supervivencia del Grupo I según presencia o no de enfermedad hipertensiva. Mortalidad por cualquier causa. Color azul=no hipertensos; Color rojo= hipertensos.

En la figura 23 se representa la supervivencia en las personas sin infarto de miocardio previo que a 1 año es de 95%, a 5 años de 86% y a 10 años de 73%. Los pacientes con infarto de miocardio previo presentan una supervivencia de 93%, 80% y 69,5% en los mismos periodos de tiempo, respectivamente. ($p = 0,03905$).

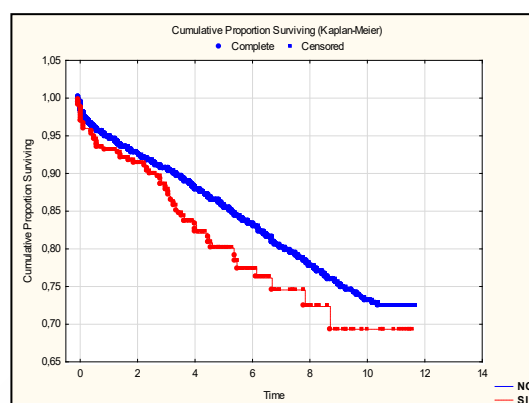


Figura 23. Supervivencia del Grupo I según presencia o no de Infarto de Miocardio previo (muerte por cualquier causa). Color azul = sin Infarto de Miocardio previo; Color rojo = con Infarto de Miocardio previo

En la figura 24 se representa la supervivencia en las personas con diabetes del Grupo I que a 1 año era de 93%, a 5 años de 81,5% y a 10 años de 78%. Los no diabéticos presentan una supervivencia de 95%, 85% y 71,5% en los mismos periodos de tiempo. En este grupo, la diferencia en cuanto a mortalidad y diabetes no presenta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,113$).

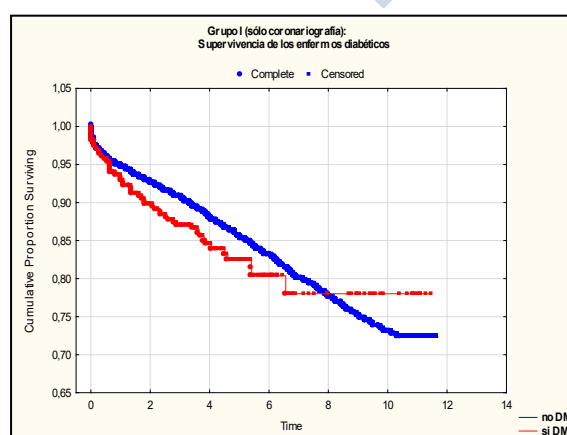


Figura 24. Supervivencia y mortalidad del Grupo I según enfermedad diabética, mortalidad por cualquier causa. Color azul = no diabéticos; Color rojo = diabéticos.

MORTALIDAD POR CAUSA CARDIOVASCULAR

Esta variable fue recogida en todos los pacientes de este grupo. De los pacientes incluidos en el grupo fallecieron 11% (n=607) por causa cardiovascular, siendo el número de hombres fallecidos por esta causa mayor que el de las mujeres: 69% frente a 31%. De los hombres fallecieron 20% frente a 15% de las mujeres ($p= 0,00001$). En la figura 25 se presenta la supervivencia del Grupo I (mortalidad por causa cardiovascular) que a 1 año era de 96,5%, a 5 años de 91,5% y a 10 años de 89%.

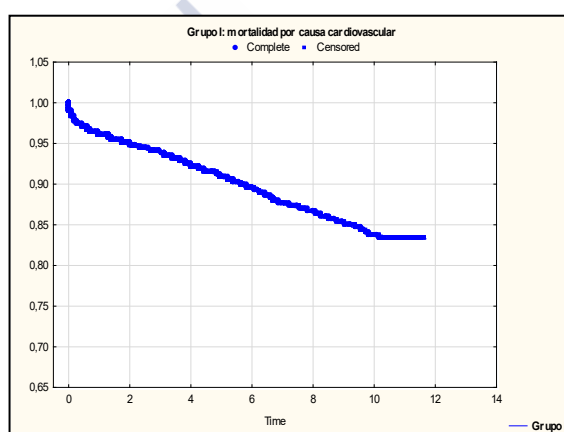


Figura 25. Supervivencia del Grupo I (mortalidad por causa cardiovascular).

En la figura 26 presentamos la supervivencia según sexo, con mortalidad por causa cardiovascular. El grupo I presenta para los hombres una supervivencia que al cabo de un año es de 95,5%; a los 5 años de 90,5% y que a los 10 años es de 82%. Las mujeres presentan una supervivencia que al cabo de un año es de 96,5%; a los 5 años de 92% y que a los 10 años es de 86%. En este grupo, la diferencia en cuanto a mortalidad entre los sexos presenta significación estadística: $p = 0,01938$

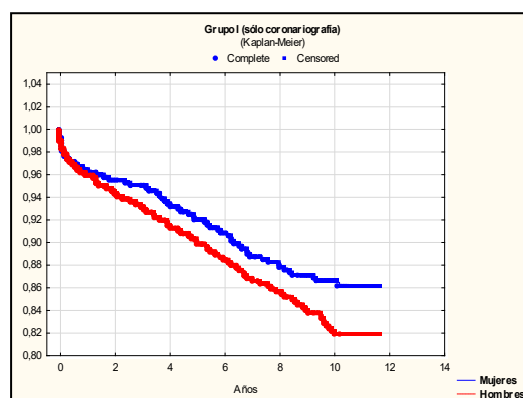


Figura 26 Supervivencia según sexo en el Grupo I (muerte por causa cardiovascular). Color azul=mujeres; color rojo= hombres.

En la figura 27 representamos la supervivencia (con mortalidad por causa cardiovascular) del grupo I según cuatro categorías de edad, de 59 años o mas juvenes (color azul), de 60-69 años (color rojo), de 70-79 años (color verde) y los pacientes mayores de 80 años (color rosa). El grupo mas joven presenta a 1 año una supervivencia de 99%, a 5 años de 97% y a 10 años de 95%. El grupo de los 60-69 años presenta una supervivencia de 97%, 92% y 90% a 1, 5 y 10 años, respectivamente. El grupo de los 70-79 años presenta 95%, 88% y 72% en los mismos tiempos, respectivamente. Finalmente el grupo de los mayores de 80 años presenta una supervivencia de 90%, 70% y 50% a 1, 5 y 10 años, respectivamente. Tomando como referencia el grupo mas joven (16-59 años), el grupo de 60-69 años presenta $p < 0,001$; el grupo de 70-79 años presenta $p < 0,001$ asi como el grupo de mayores de 80 años que también presenta $p < 0,001$.

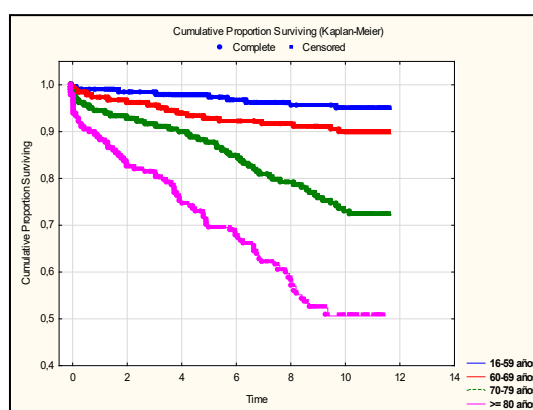


Figura 27. Supervivencia y Mortalidad por causa cardiovascular en el Grupo I, según categorías de edad. Color azul=16-59 años; color rojo=60-69 años; color verde=70-79 años; color rosa ≥ 80 años.

En la figura 28 presentamos la supervivencia del Grupo I según presentan o no obesidad (mortalidad por causa cardiovascular). Los pacientes con Índice de Masa Corporal por debajo o igual a 30 kg/m^2 presentan a 1 año una supervivencia de 97%, a 5 años de 93% y a 10 años de 91%. El grupo con Índice de Masa Corporal mayor de 30 kg/m^2 presenta una supervivencia de 98%, 95% y 87% en los mismos tiempos, respectivamente. $P = 0,339$.

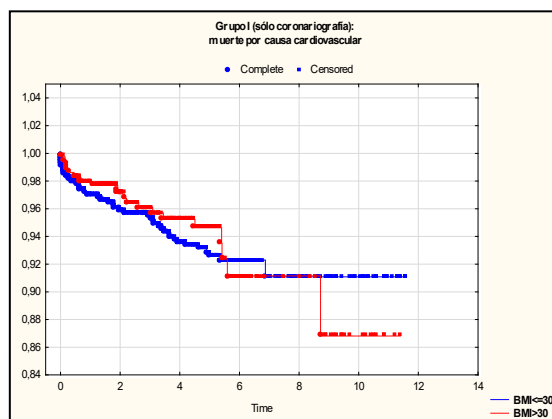


Figura 28. Supervivencia en el Grupo I según Índice de Masa Corporal (muerte por causa cardiovascular). Color azul: $\text{IMC} \leq 30 \text{ kg/m}^2$; Color rojo: $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$.

En la figura 29 presentamos la supervivencia según sintomatología clínica por causa cardiovascular. Los pacientes correspondientes a las clases I, II presentan al cabo de un año una supervivencia de 97%, al cabo de 5 años de 93% y a los 10 años de 84%. El grupo con sintomatología clínica correspondiente a las clases III y IV presenta una supervivencia de 93%, 87,5% y 78% en los mismos periodos de tiempo, respectivamente. $P = 0,00001$

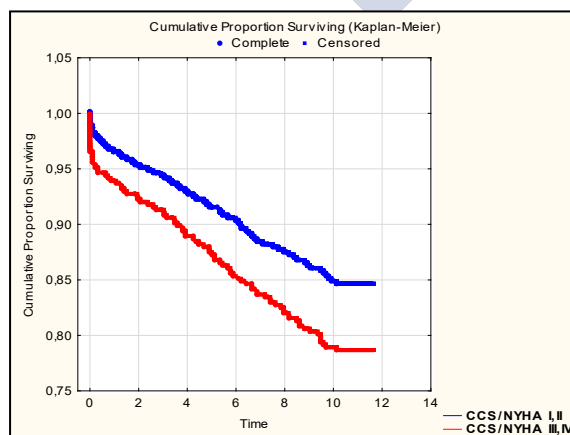


Figura 29. Supervivencia en el Grupo I según sintomatología clínica (C.C.S. / N.Y.H.A). Muerte por causa cardiovascular. Color azul=clases I,II de la C.C.S./N.Y.H.A; Color rojo= clases III,IV de la C.C.S./N.Y.H.A.

En la figura 30 presentamos la supervivencia según enfermedad hipertensiva. La supervivencia de las personas sin enfermedad hipertensiva al cabo de un año era de 97,5%, al cabo de 5 años de 94% y a los 10 años de 91,5%. Los pacientes con hipertensión presentan una supervivencia de 96,5%, 92,5% y 87,5% en los mismos periodos de tiempo, respectivamente. $P = 0,14360$.

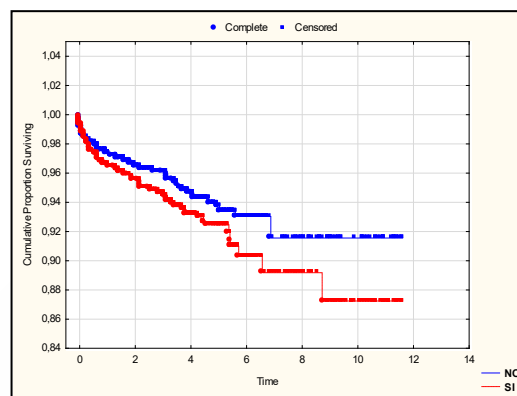


Figura 30. Supervivencia del Grupo I según presencia o no de enfermedad hipertensiva. Muerte por causa cardiovascular. Color azul = no hipertensos; color rojo = hipertensos.

En la figura 31 presentamos la supervivencia del Grupo I según infarto de miocardio previo (mortalidad por causa cardiovascular). Los pacientes que no sufrieron un infarto previo presentan una supervivencia a 1 año de 96,5%, a 5 años de 91% y a 10 años de 83,5%, respectivamente. Los que sí sufrieron infarto previo presentan una supervivencia de 96%, 89% y 82% en los mismos tiempos. ($p = 0,107$).

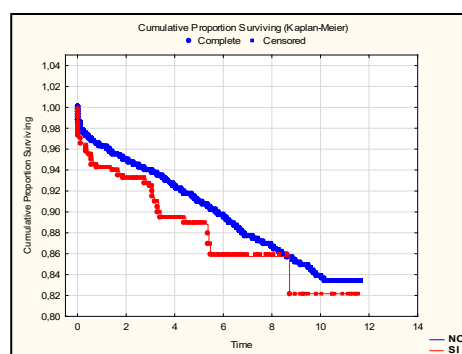


Figura 31. Supervivencia del Grupo I según presencia o no de Infarto de Miocardio previo (muerte por causa cardiovascular). Color azul = sin Infarto de Miocardio previo; Color rojo = con Infarto de Miocardio previo

En la figura 32 presentamos la supervivencia del Grupo I según la presencia o no de enfermedad diabetica. En la muestra las personas sin diabetes presentan una supervivencia a 1 año de 96%; a los 5 años de 91% y que a los 10 esta en torno a 83,5%. Los pacientes con enfermedad diabética presentan una supervivencia de 95,5%; a los 5 años de 91% y que a los 10 es de 86%. En este grupo, la diferencia en cuanto a mortalidad y diabétes no presenta significación estadística ($p=0,644$).

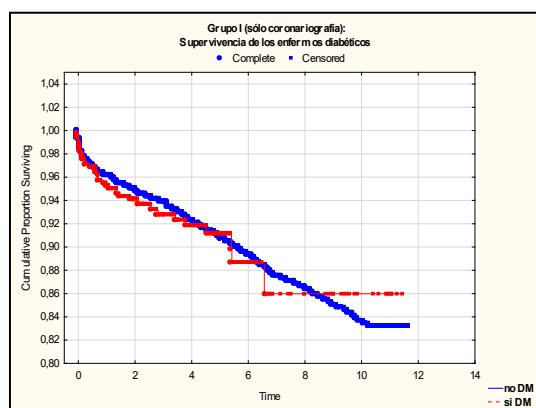


Figura 32. Supervivencia del Grupo I según presencia o no enfermedad diabética (muerte por causa cardiovascular). Color azul = no diabéticos; Color rojo = diabéticos.

Tabla IV. Tabla descriptiva del grupo I (pacientes que sólo realizaron coronariografía)

	Hombres (n=3478)	Mujeres (n=2055)	Total (n=5533)
VARIABLES			
Edad (años)			
N	3478	2055	5533
Media	64,6	66,0	65,1
DS	11,2	11,1	11,2
Mediana	65	67	66
R	16 – 92	22 - 91	16 - 92
Estatura (cm)			
N	1143	784	1927
Media	176,9	163,0	171,3
DS	7,1	6,4	9,6
Mediana	176	163	172
R	120 – 199	133 - 184	120 - 199
Peso (kg)			
N	1194	832	2026
Media	85,9	72,0	80,2
DS	15,0	14,5	16,3
Mediana	84	70	79
R	40 – 158	38 - 147	38 - 158

	Hombres (n=3478)	Mujeres (n=2055)	Total (n=5533)
IMC (kg/m2)			
N	1140	782	1922
Media	27,4	27,1	27,3
DS	4,7	5,2	4,9
Mediana	26,8	26,3	26,7
R	15.7 - 82.2	16.5 - 57.6	15.7 - 82.2
S.C. (m2)			
N	1140	782	1922
Media	2,02	1,77	1,92
DS	0,18	0,17	0,22
Mediana	2,01	1,76	1,92
R	1.1 - 2.6	1.2 - 2.4	1.1 - 2.6
Obesidad			
IMC≤30	885 (78%)	587 (75%)	1472 (77%)
IMC>30	255 (22%)	195 (25%)	450 (23%)
Total	1140	782	1922
Tabaquismo			
No fumadores	583 (41%)	609 (60%)	1192 (49%)
Fumadores	825 (59%)	414 (40%)	1239 (51%)
Total	1408	1023	2431
Síntomas clínicos			
0,I,II	2873 (83%)	1735 (84%)	4608 (83%)
III,IV	605 (17%)	320 (16%)	925 (17%)
Total	3478	2055	5533
Hipertensión			
No	798 (54%)	567 (53%)	1365 (54%)
Si	668 (46%)	494 (47%)	1162 (46%)
Total	1466	1061	2527
Infarto de Miocardio previo			
No	3215 (92%)	1958 (95%)	5173 (93%)
Si	263 (8%)	97 (5%)	360 (7%)
Total	3478	2055	5533
Diabetes			
No diabetes	3237 (93%)	1898 (92%)	5135 (93%)
No insulina	143 (4.1%)	88 (4.3%)	231 (4.2%)
Si insulina	98 (2.8%)	69 (3.4%)	167 (3.0%)
Total	3478	2055	5533
Muerte cardiovascular			
No fallecidos	3057 (88%)	1869 (91%)	4926 (89%)
Fallecidos	421 (12.1%)	186 (9.1%)	607 (11.0%)
Total	3478	2055	5533
Mortalidad cualquier causa			
No fallecidos	2767 (80%)	1737 (85%)	4504 (81%)
Fallecidos	711 (20%)	318 (15%)	1029 (19%)
Total	3478	2055	5533

5.1.3. GRUPO II: Pacientes sometidos a ICP

En la Tabla V se presentan los datos descriptivos de este grupo.

SEXO

De la muestra correspondiente a este grupo (N= 4695) el 72 % (N=3392) de los pacientes eran hombres y el 28 % (N=1303) eran mujeres.

EDAD

La media de edad de los pacientes incluidos en este grupo fue de 65,8 años, con una desviación estándar de 10,7 años. La mediana de edad es de 66 con intervalo entre 28-96.

PESO

Esta variable fue recogida para 2193 (46,7%) de los pacientes. La media del peso de los pacientes incluidos en el estudio fue de 81,4 kgs, con una desviación estándar de 14,9. La mediana del peso es de 80 kg., con intervalo entre 38-180.

OBESIDAD

Las variables de índice de masa corporal (expresada en kg/m^2) como expresión del factor de riesgo cardiovascular, así como la de superficie corporal fue recogida en 1709 (36%) de los pacientes. La media del IMC de los pacientes incluidos fue de $27,2 \text{ kg/m}^2$ con una desviación estándar de 4,4. La mediana del IMC es de 26,6 con intervalo entre 16,3 - 65,9. La superficie corporal media fue $1,95 \text{ m}^2$ con una desviación estándar de 0,2.

Entre los hombres el 20% (N=256) son obesos frente a 26% (N=114) de las mujeres ($p=0,0181$).

TABAQUISMO

Este factor de riesgo se registro en 4267 (91%) de los pacientes. El 58% de los pacientes fueron fumadores y dentro de estos, el 79% eran hombres y el 21% mujeres. De los no fumadores el 66% eran hombres (N=1117) y el 34% (N=656) mujeres. Entre los hombres el 64% (N=1970) son fumadores frente al 44% (N= 524) de las mujeres ($p=0,00001$).

DISLIPEMIA

En este grupo, fueron 1343 (28,6%) los pacientes que estaban recibiendo tratamiento con estatinas.

SÍNTOMAS CLÍNICOS

Esta variable fue recogida en la totalidad de los pacientes. El 76% de los pacientes se encontraban en estadios funcionales I o II de la NYHA y el 24% restante pertenecían a las clases III,IV. De los 3589 pacientes que estaban en las clases I o II el 72% eran hombres (N=2597) y el 28% mujeres (N=992), y de los pacientes con clases III y IV (N=1106), el 28% eran mujeres (N=311) y el 72% hombres (N=795). Entre los hombres un 77% se encontraban en estadios funcionales mas bajos (I,II) frente a un 76% de las mujeres ($p= 0,756$).

HIPERTENSIÓN

Esta variable fue recogida en 4640 (99%) de los pacientes. El 40% de los pacientes fueron hipertensos. Entre los hipertensos el 68% eran hombres. Entre las mujeres el 46% eran hipertensas frente al 38% de los hombres ($p= 0,00001$).

INFARTO DE MIOCARDIO PREVIO

La presencia o no de infarto previo fue registrada en todos los pacientes de este grupo. Un infarto previo estaba presente en el 27% de los pacientes y de estos, el 76% eran hombres. Entre los hombres, un 29% habian presentado un infarto previo frente al 24% entre las mujeres ($p=0,0007$).

DIABETES MELITUS

Esta variable tambien se registro en todos los pacientes. Eran diabeticos 747 pacientes (15,9%) de los pacientes y de estos un 67,1% eran hombres y un 32,9% mujeres. Entre los hombres, un 14,7% ($n=501$) eran diabeticos frente a un 18,9% ($n=246$) entre las mujeres ($p= 0,0005$).

Entre los diabeticos ($n=747$), un 71% ($n=533$) estaban con dieta o tratamiento con antidiabeticos orales y un 29% ($N=214$) a tratamiento con Insulina. Entre las mujeres con diabetes ($n=246$) el 31,3% estaban con insulina mientras que entre los hombres con diabetes ($n=501$) era el 27,3%. Estas diferencias entre hombres y mujeres no alcanzan significación estadística: $p= 0,2611$.

MORTALIDAD POR CUALQUIER CAUSA

Esta variable fue recogida en todos los pacientes de este grupo. A la conclusión del seguimiento (31 octubre de 2011) seguían vivos el 84 % (3936) de los pacientes. De los 759 (16%) pacientes que fallecieron, 518 (68%) eran hombres y 241 (32%) mujeres. De las mujeres fallecieron el 18 % frente al 15% de los hombres, $p= 0,0072$.

En la figura 33 se presenta a continuación la supervivencia del Grupo II (mortalidad por cualquier causa) que a 1 año es de 95,5%, a los 5 años de 86% y a los diez años de 84%.

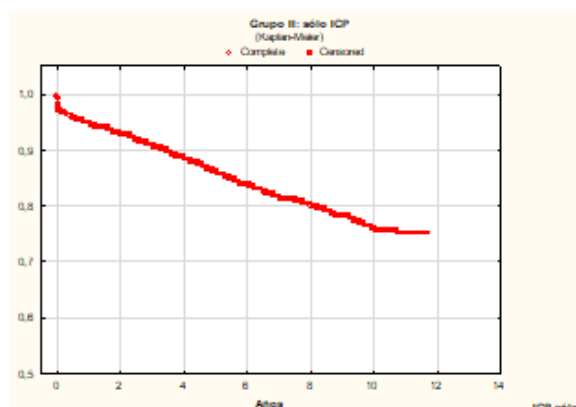


Figura 33: Supervivencia del Grupo II, mortalidad por cualquier causa.

En la figura 34 presentamos la supervivencia según sexo, siendo para las mujeres de 93%, 84% y 72,5% a 1, 5 y 10 años respectivamente. En los hombres la supervivencia fue del 95%, 87,5% y 77,5% en los mismos periodos de tiempo. $P = 0,00595$

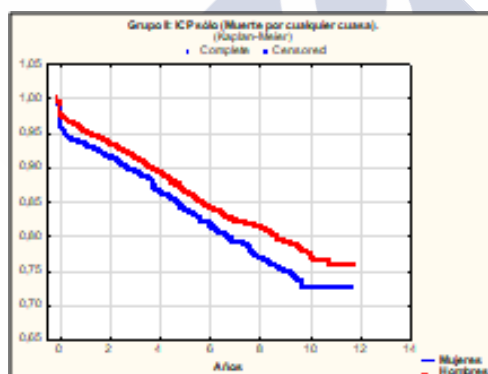


Figura 34. Supervivencia del Grupo II según sexo. Mortalidad por cualquier causa. Color azul: mujeres; color rojo: hombres.

En la figura 35 presentamos la supervivencia del Grupo II según cuatro categorías de edad, de 59 años o mas jóvenes (color azul), de 60-69 años (color rojo), de 70-79 años (color verde) y de color rosa los pacientes mayores de 80 años. La supervivencia en el grupo mas joven es a 1 año de 98%, a 5 años de 95% y a 10 años de 91%. El grupo de los 60-69 años presenta una mortalidad de 97%, 90% y 82%, respectivamente. El grupo de los 70-79 años de 94%, 80% y 61%, respectivamente. Finalmente el grupo de los mayores de 80 años presentan una supervivencia de 85%, 75% y 35%, respectivamente. Tomando como

referencia el grupo mas joven (16-59 años), el grupo de 60-69 años presenta $p<0,001$; el grupo de 70-79 años presenta $p<0,001$ asi como el grupo de mayores de 80 años que también presenta $p<0,001$.

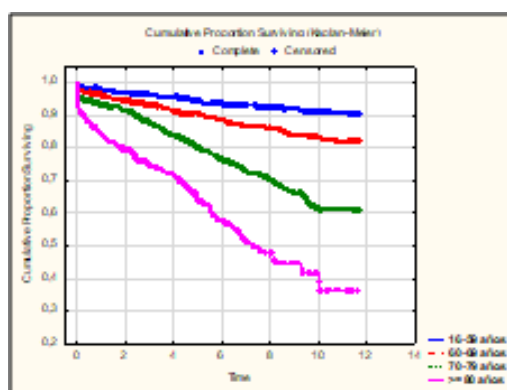


Figura 35. Supervivencia y mortalidad por cualquier causa del Grupo II según edad. Color azul=16-59 años; color rojo=60-69 años; color verde=70-79 años; color rosa ≥ 80 años.

En la figura 36 presentamos la mortalidad por cualquier causa del Grupo II según presentan o no obesidad. Los pacientes con IMC por debajo o igual a 30 kg/m^2 presenta a 1 año una supervivencia de 97,5%, a 5 años de 90% y a 10 años de 80%. El grupo con IMC mayor de 30 kg/m^2 presenta una supervivencia de 97%, 88% y 82%, respectivamente. $P=0,44760$.

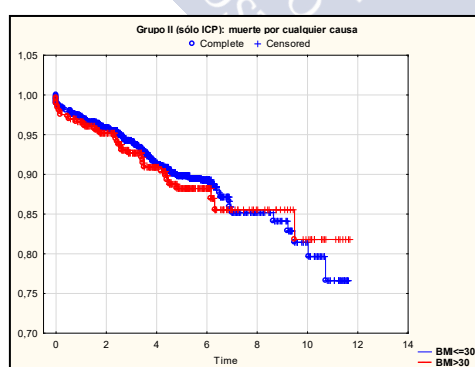


Figura 36. Supervivencia del Grupo II según Índice de Masa Corporal (Mortalidad por cualquier causa). Color azul: $\text{IMC} \leq 30 \text{ kg/m}^2$; Color rojo: $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$

En la figura 37 presentamos la supervivencia del Grupo II (mortalidad por cualquier causa) según sintomatología clínica Los pacientes correspondientes a las clases I, II presentan al

cabo de un año una supervivencia de 95%, al cabo de 5 años de 86% y a los 10 años de 77,5%. El grupo con sintomatología clínica correspondiente a las clases III y IV presenta una supervivencia de 97%, 87,5% y 75% en los mismos periodos de tiempo, respectivamente. $P= 0,18052$.

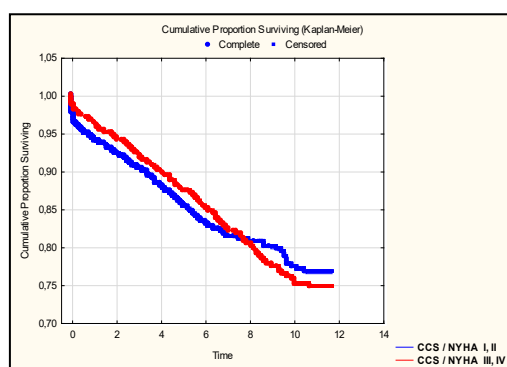


Figura 37. Supervivencia en el Grupo II según sintomatología clínica (C.C.S. / N.Y.H.A). Mortalidad por cualquier causa. Color azul=clases I,II de la C.C.S./N.Y.H.A; Color rojo= clases III,IV de la C.C.S./N.Y.H.A.

La supervivencia del grupo II sin enfermedad hipertensiva era al cabo de un año de 96%, a los 5 años de 87,5% y a los 10 años de 77,5%. Los pacientes con hipertensión pertenecientes a éste grupo presentan una supervivencia de 95%, 85% y 73%, respectivamente ($p= 0,05606$).

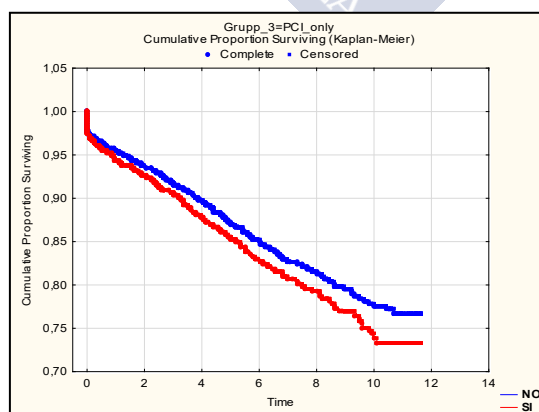


Figura 38. Supervivencia del Grupo II según presencia o no de enfermedad hipertensiva. Mortalidad por cualquier causa. Color azul=no hipertensos; Color rojo= hipertensos.

En la figura 39 se representa la supervivencia en las personas sin infarto de miocardio previo que a 1 año es de 95%, a 5 años de 86% y a 10 años de 78,5%. Los pacientes con infarto de miocardio previo presentan una supervivencia de 94%, 82,5% y 69% en los mismos periodos de tiempo, respectivamente. $P = 0,000001$.

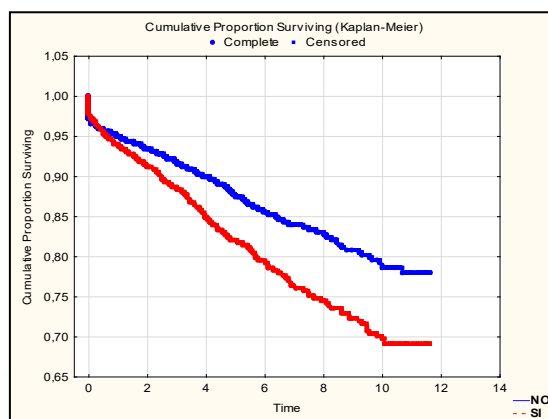


Figura 39. Supervivencia del Grupo II según presencia o no de Infarto de Miocardio previo (muerte por cualquier causa). Color azul = sin Infarto de Miocardio previo; Color rojo = con Infarto de Miocardio previo.

En la figura 40 se representa la supervivencia en las personas con diabetes del Grupo II que a 1 año era de 95%, a 5 años de 78% y a 10 años de 62%. Los no diabéticos presentan una supervivencia de 97%, 88% y 78,5% en los mismos periodos de tiempo, respectivamente. $P = 0.000001$.

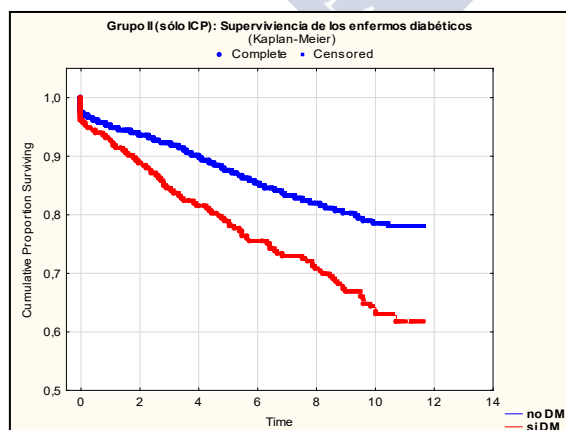


Figura 40. Supervivencia y mortalidad del Grupo II según enfermedad diabética, mortalidad por cualquier causa. Color azul = no diabéticos; Color rojo = diabéticos.

MORTALIDAD POR CAUSA CARDIOVASCULAR

Esta variable fue recogida en todos los pacientes de este grupo. De los pacientes incluidos en el grupo fallecieron 9,6% (n=453) por causa cardiovascular. De las mujeres fallecieron 12,4% (161) frente a 8,6% (292) de los hombres.

La supervivencia en el Grupo II por causa cardiovascular era al cabo de un año de 96%, al cabo de 5 años de 92% y al cabo de 10 años de 90%.

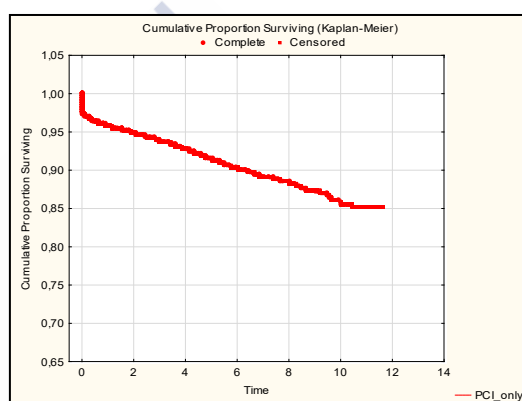


Figura 41. Supervivencia del Grupo II (mortalidad por causa cardiovascular).

En la figura 42 presentamos la supervivencia según sexo, con mortalidad por causa cardiovascular. El Grupo II presenta para los hombres una supervivencia que al cabo de un año es de 96,5%; a los 5 años de 92,5% y que a los 10 años es de 86,5%. Las mujeres presentan una supervivencia que al cabo de un año es de 94%; a los 5 años de 88,5% y que a los 10 años es de 82%. $P = 0,00006$.

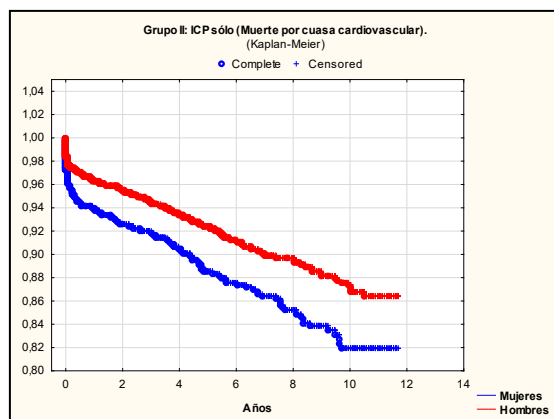


Figura 42. Supervivencia según sexo en el Grupo II (muerte por causa cardiovascular). Color azul=mujeres; color rojo= hombres.

En la figura 43 representamos la supervivencia (con mortalidad por causa cardiovascular) del Grupo II según cuatro categorías de edad, de 59 años o mas juvenes (color azul), de 60-69 años (color rojo), de 70-79 años (color verde) y los pacientes mayores de 80 años (color rosa). El grupo mas joven presenta a 1 año una supervivencia de 99%, a 5 años de 97% y a 10 años de 95%. El grupo de los 60-69 años presenta una supervivencia de 98%, 95% y 91% a 1, 5 y 10 años , respectivamente. El grupo de los 70-79 años presenta 95%, 88% y 77% en los mismos tiempos, respectivamente. Finalmente el grupo de los mayores de 80 años presenta una supervivencia de 88%, 72% y 60% a 1, 5 y 10 años, respectivamente Tomando como referencia el grupo mas joven (16-59 años), el grupo de 60-69 años presenta $p<0,001$; el grupo de 70-79 años presenta $p<0,001$ asi como el grupo de mayores de 80 años que también presenta $p<0,001$.

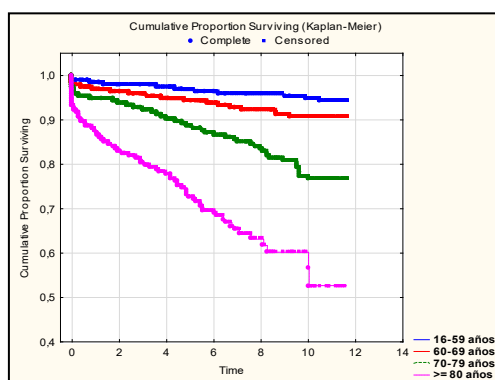


Figura 43. Supervivencia y Mortalidad por causa cardiovascular en el Grupo II, según categorías de edad. Color azul=16-59 años; color rojo=60-69 años; color verde=70-79 años; color rosa ≥80 años.

En la figura 44 presentamos la supervivencia del Grupo II según presentan o no obesidad (mortalidad por causa cardiovascular). Los pacientes con Índice de Masa Corporal por debajo o igual a 30 kg/m^2 presentan a 1 año una supervivencia de 98%, a 5 años de 94% y a 10 años de 87,5%. El grupo con Índice de Masa Corporal mayor de 30 kg/m^2 presenta una supervivencia de 97,5%, 95% y 86,5% en los mismos tiempos, respectivamente. $P= 0,3644$.

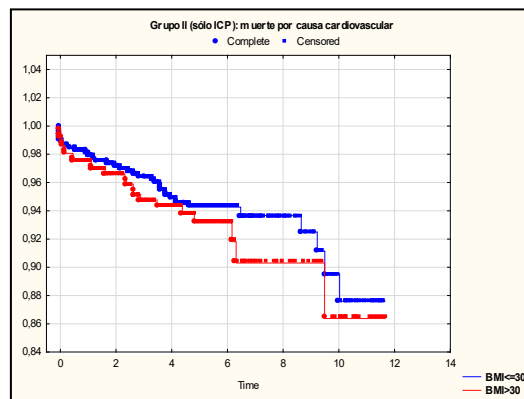


Figura 44. Supervivencia en el Grupo II según Índice de Masa Corporal (muerte por causa cardiovascular). Color azul: $\text{IMC} \leq 30 \text{ kg/m}^2$; Color rojo: $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$.

En la figura 45 presentamos la supervivencia según sintomatología clínica (mortalidad cardiovascular). Los pacientes correspondientes a las clases I, II presentan al cabo de un año una supervivencia de 95%, al cabo de 5 años de 91% y a los 10 años de 86%. El grupo con sintomatología clínica correspondiente a las clases III y IV presenta una supervivencia de 97%, 92,5% y 86% en los mismos periodos de tiempo, respectivamente. $P=0,04876$.

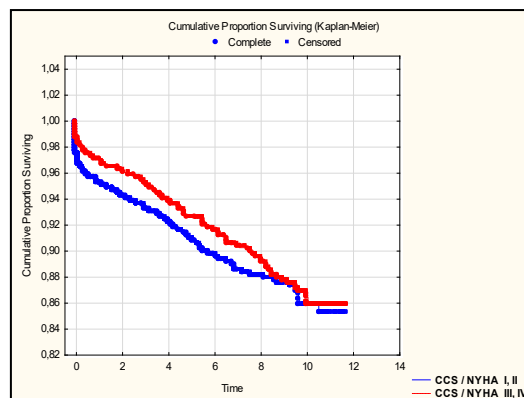


Figura 45. Supervivencia en el Grupo II según sintomatología clínica (C.C.S. / N.Y.H.A.). Muerte por causa cardiovascular. Color azul=clases I,II de la C.C.S./N.Y.H.A; Color rojo= clases III,IV de la C.C.S./N.Y.H.A.

En la figura 46 presentamos la supervivencia según enfermedad hipertensiva. La supervivencia de las personas sin enfermedad hipertensiva al cabo de un año era de 96%, al cabo de 5 años de 92,5% y a los 10 años de 87%. Los pacientes con hipertensión presentan una supervivencia de 96%, 91% y 84% en los mismos periodos de tiempo, respectivamente. $P = 0,13601$.

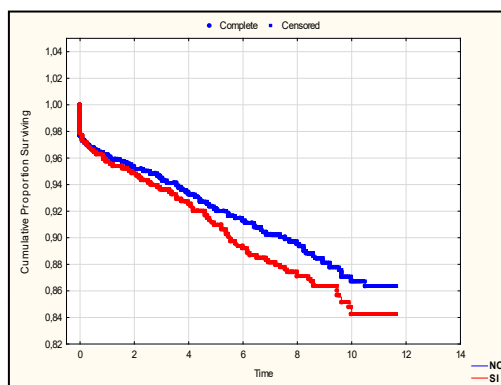


Figura 46. Supervivencia del Grupo II según presencia o no de enfermedad hipertensiva. Muerte por causa cardiovascular. Color azul = no hipertensos; color rojo = hipertensos.

En la figura 47 presentamos la supervivencia del Grupo II según infarto de miocardio previo (mortalidad por causa cardiovascular). Los pacientes que no sufrieron un infarto previo presentan una supervivencia a 1 año de 96%, a 5 años de 92,5% y a 10 años de 86,5%, respectivamente. Los pacientes con infarto de miocardio previo presentan una supervivencia de 96%, 88% y 82%, respectivamente ($p = 0,00021$).

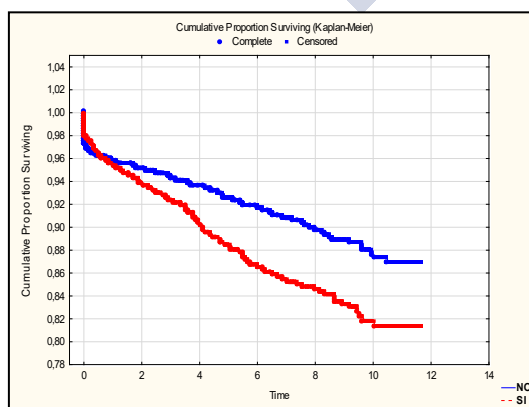


Figura 47. Supervivencia del Grupo II según presencia o no de Infarto de Miocardio previo (muerte por causa cardiovascular). Color azul = sin Infarto de Miocardio previo; Color rojo = con Infarto de Miocardio previo.

En la figura 48 presentamos la supervivencia del Grupo II según la presencia o no de enfermedad diabética. En la muestra las personas sin diabetes presentan una supervivencia a 1 año de 96%; a los 5 años de 92,5% y que a los 10 esta en torno a 87,5%. Los pacientes con enfermedad diabética presentan una supervivencia de 95%; a los 5 años de 87% y que a los 10 es de 76%. $P = 0,00002$.

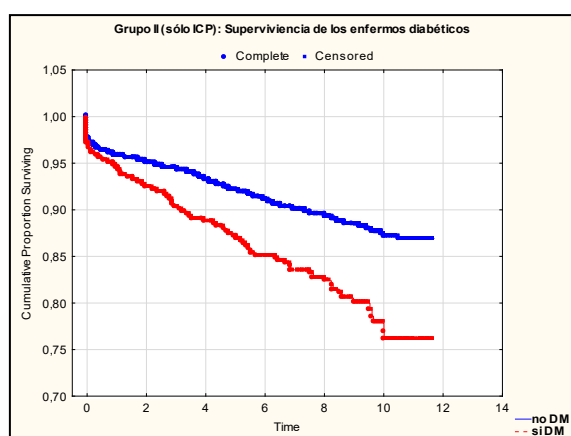


Figura 48. Supervivencia del Grupo II según presencia o no enfermedad diabética (muerte por causa cardiovascular). Color azul = no diabéticos; Color rojo = diabéticos.

Tabla V. Tabla descriptiva del grupo II (pacientes sometidos a ICP)

	Hombres (n=3392)	Mujeres (n=1303)	Total (n=4695)
VARIABLES			
Edad (años)			
N	3392	1303	4695
Media	64,9	68,2	65,8
DS	10,6	10,6	10,7
Mediana	65	69	66
R	28 - 96	31 - 95	28 - 96
Estatura (cm)			
N	1267	445	1712
Media	176,6	163,0	173,1
DS	6,9	6,2	9,0
Mediana	176	163	174
R	120 - 198	143 - 183	120 - 198
Peso (kg)			
N	1603	590	2193
Media	84,9	72,1	81,4
DS	13,8	13,8	14,9
Mediana	83	70	80
R	50 - 180	38 - 119	38 - 180

	Hombres (n=3392)	Mujeres (n=1303)	Total (n=4695)
IMC (kg/m2)			
N	1264	445	1709
Media	27,1	27,3	27,2
DS	4,2	4,8	4,4
Mediana	26,5	26,9	26,6
R	16.3 - 65.9	16.9 - 42.7	16.3 - 65.9
S.C. (m2)			
N	1264	445	1709
Media	2,01	1,78	1,95
DS	0,17	0,17	0,20
Mediana	2,00	1,78	1,95
R	1.6 - 2.7	1.3 - 2.3	1.3 - 2.7
Obesidad			
IMC≤30	1008 (80%)	331 (74%)	1339 (78%)
IMC>30	256 (20%)	114 (26%)	370 (22%)
Total	1264	445	1709
Tabaquismo			
No fumadores	1117 (36%)	656 (56%)	1773 (42%)
Fumadores	1970 (64%)	524 (44%)	2494 (58%)
Total	3087	1180	4267
Síntomas clínicos			
I,II	2597 (77%)	992 (76%)	3589 (76%)
III,IV	795 (23%)	311 (24%)	1106 (24%)
Total	3392	1303	4695
Hipertensión			
No	2082 (62%)	694 (54%)	2776 (60%)
Si	1275 (38%)	589 (46%)	1864 (40%)
Total	3357	1283	4640
Infarto de Miocardio previo			
No	2420 (71%)	994 (76%)	3414 (73%)
Si	972 (29%)	309 (24%)	1281 (27%)
Total	3392	1303	4695
Diabetes			
No diabetes	2891 (85%)	1057 (81%)	3948 (84%)
No insulina	364 (10.7%)	169 (13.0%)	533 (11.4%)
Si insulina	137 (4.0%)	77 (5.9%)	214 (4.6%)
Total	3392	1303	4695
Muerte cardiovascular			
No fallecidos	3100 (91%)	1142 (88%)	4242 (90%)
Fallecidos	292 (8.6%)	161 (12.4%)	453 (9.6%)
Total	3392	1303	4695
Mortalidad cualquier causa			
No fallecidos	2874 (85%)	1062 (82%)	3936 (84%)
Fallecidos	518 (15%)	241 (18%)	759 (16%)
Total	3392	1303	4695

5.1.4. GRUPO III: Pacientes sometidos a CABG tras realizar ICP

En la Tabla VI se muestran los datos de este grupo.

SEXO

De la muestra correspondiente a este grupo (N= 184) el 77 % (N=141) de los pacientes eran hombres y el 23 % (N=43) eran mujeres.

EDAD

La media de edad de los pacientes incluidos de este grupo fue de 65,1 años, con una desviación estándar de 8,8 años. La media de edad de los hombres fue de 65,1 y de las mujeres de 65,4. La mediana de edad es de 66 con intervalo entre 38-84

PESO

Esta variable fue recogida en todos los pacientes de este grupo. La media del peso de los pacientes incluidos fue de 82 kgs, con una desviación estándar de 14,1. La mediana del peso es de 81 kg., con intervalo entre 48-128.

OBESIDAD

La variable de índice de masa corporal IMC, expresada en kg/m^2 , fue recogida en 183 (99,5%) de los pacientes. La media del IMC de los pacientes incluidos fue de 27,9 kg/m^2 con una desviación estándar de 5,4. La mediana del IMC es de 26,8 con intervalo entre 18,1 - 60,7. La superficie corporal presenta en estos pacientes una media de 1,95 m^2 con una desviación estándar de 0,19.

De los 184 pacientes fueron 141 (77 %) hombres y 43 (23%) mujeres. Entre los hombres el 22% eran obesos (n=31) frente a 26% entre las mujeres (n=11), $p= 0,6229$.

TABAQUISMO

Esta variable fue recogida en todos los pacientes de este grupo. El 69% (n=127) de los pacientes fueron fumadores y dentro de estos, el 80% (101) eran hombres y el 20% (26) mujeres. De los no fumadores el 70% eran hombres (N=40) y el 30% (N=17) mujeres. Entre los hombres el 72% (N=101) son fumadores frente al 60% de la mujeres (N=26): $p=0,166$.

DISLIPEMIA

En este grupo, fueron 130 (70,1%) los pacientes los que estaban recibiendo un tratamiento con estatinas.

SÍNTOMAS CLÍNICOS

Esta variable fue recogida en la totalidad de los pacientes. El 37% (n=68) de los pacientes se encontraban en estadios funcionales I o II NYHA mientras que el 63% (n=116) pertenecían a las clases III, IV. De los pacientes que estaban en las clases I o II el 85% eran hombres (N=58) y el 15% mujeres (N=10), y de los pacientes con clases III y IV (N=116) un 72% eran hombres (N=83) y 28% mujeres (N=33). Entre las mujeres un 77% se encontraban en los estadios funcionales III y IV frente a un 59% de los hombres; $p=0,0335$.

HIPERTENSIÓN Esta variable fue recogida en la totalidad de los pacientes. El 79% (n=145) de los pacientes fueron hipertensos. Un 79% (n=112) de los hombres eran hipertensos frente a un 77% (n=33) entre las mujeres. Entre los hipertensos el 77% eran hombres frente un 23% que eran mujeres ($p=0,706$).

INFARTO DE MIOCARDIO PREVIO

Esta variable fue registrada en todos los pacientes de este grupo. Un infarto previo estaba presente en el 82% de los pacientes y de estos, el 77% eran hombres. Entre los hombres, un 82% habian presentado un infarto previo frente a un 79% de las mujeres ($p=0,636$).

DIABETES MELITUS

Esta variable tambien se registro en todos los pacientes. Eran diabeticos el 23% ($n=42$) de los pacientes y de éstos un 76% eran hombres y un 24% mujeres. Entre los hombres ($n=141$), un 22,7% eran diabeticos frente a un 23,3% de las mujeres que también lo eran ($p=0,938$). Entre los diabeticos, un 57% ($n=24$) estaban con dieta o tratamiento con antidiabeticos orales y un 43% ($n=18$) a tratamiento con Insulina. Entre las mujeres con diabetes el 60% estaban con insulina y entre los hombres el 60% 8,5% ($p=0,2095$)

MORTALIDAD POR CUALQUIER CAUSA

Esta variable fue registrada en todos los pacientes de este grupo. A la conclusión del seguimiento (31 octubre de 2011) seguían vivos el 88% (162) de los pacientes. De los pacientes que fallecieron (22) fueron 18 (82%) hombres y 4 (18%) mujeres. En la figura 49 se presenta a continuación la supervivencia del Grupo III (mortalidad por cualquier causa) que a 1 año es de 96%, a los 2,5 años de 93% y a los 5 años de 88%.

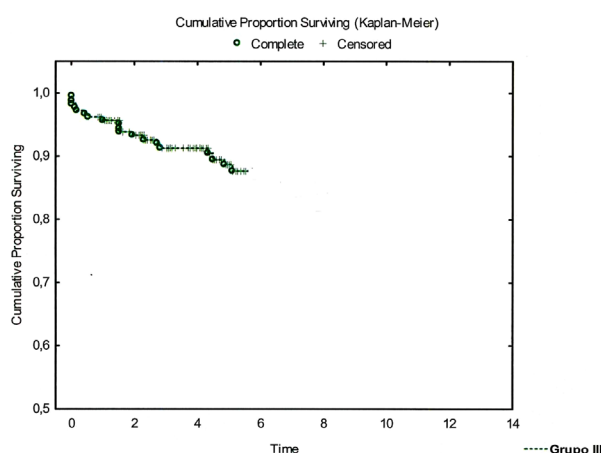


Figura 49: Supervivencia del Grupo III, mortalidad por cualquier causa.

En la figura 50 presentamos la supervivencia según sexo, siendo para las mujeres de 95%, 95% y 92% a 1, 2,5 y 5 años respectivamente. En los hombres la supervivencia fue del 95,5%, 92% y 88% en los mismos periodos de tiempo. $P=0,42405$

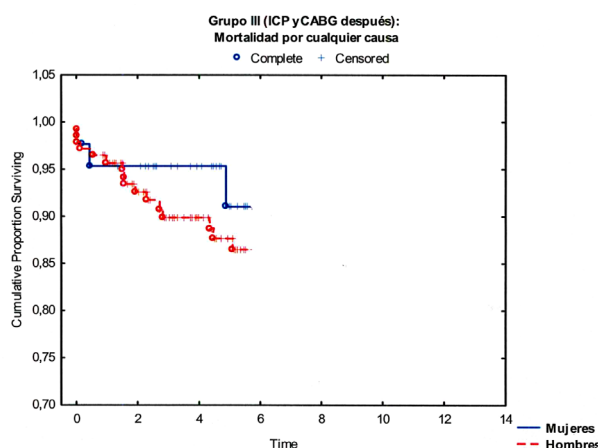


Figura 50. Supervivencia del Grupo III según sexo. Mortalidad por cualquier causa. Color azul: mujeres; color rojo: hombres.

En la figura 51 presentamos la supervivencia del Grupo III según cuatro categorías de edad, de 59 años o mas jóvenes (color azul), de 60-69 años (color rojo), de 70-79 años (color verde) y de color rosa los pacientes mayores de 80 años. La supervivencia en el grupo mas joven es a 1 de 99%, a 2,5 años de 97% y a 5 años de 92%. El grupo de los 60-69 años presenta una mortalidad de 98%, 98% y 90%, respectivamente. El grupo de los 70-79 años de 91%, 85% y 78% en los mismos periodos de tiempo, respectivamente. Finalmente el grupo de los mayores de 80 años presentan una supervivencia de 83% a los 2,5 y de 41% a los 5 años, respectivamente. Tomando como referencia el grupo mas joven (16-59 años), el grupo de 60-69 años presenta $p=n.s.$; el grupo de 70-79 años presenta $p<0,001$ asi como el grupo de mayores de 80 años que también presenta $p<0,001$.

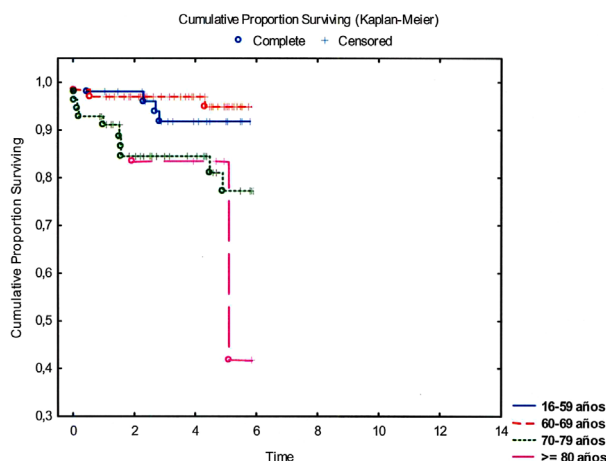


Figura 51. Supervivencia y mortalidad por cualquier causa del Grupo III según edad. Color azul=16-59 años; color rojo=60-69 años; color verde=70-79 años; color rosa ≥ 80 años.

En la figura 52 presentamos la mortalidad por cualquier causa del Grupo III según presentan o no obesidad. Los pacientes con Índice de Masa Corporal por debajo o igual a 30 kg/m^2 presenta a 1 año una supervivencia de 95,5%, a 2,5 años de 93% y a 5 años de 87%. El grupo con Índice de Masa Corporal mayor de 30 kg/m^2 presenta una supervivencia de 98%, 93% y 93%, respectivamente. $P=0,72106$.

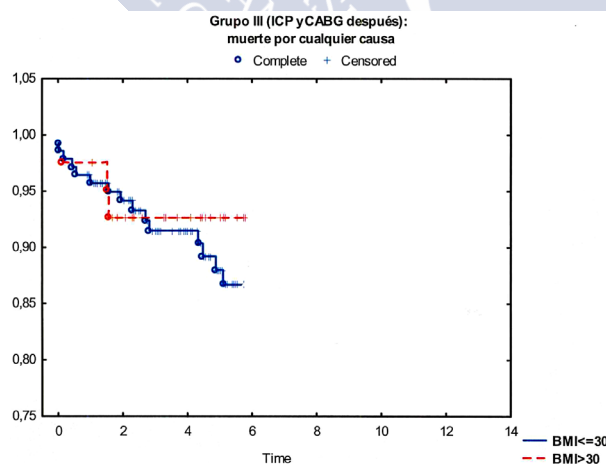


Figura 52. Supervivencia del Grupo III según Índice de Masa Corporal (Mortalidad por cualquier causa). Color azul: $\text{IMC} \leq 30 \text{ kg/m}^2$; Color rojo: $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$

En la figura 53 presentamos la supervivencia del Grupo III (mortalidad por cualquier causa) según sintomatología clínica. Los pacientes correspondientes a las clases I, II presentan al cabo de 1 año una supervivencia de 97,5%, a 2,5 años de 97,5% y a 5 años de 97,5%. El

grupo con sintomatología clínica correspondiente a las clases III y IV presenta una supervivencia de 96%, 90,5% y 84% en los mismos periodos de tiempo, respectivamente. ($p = 0,06212$).

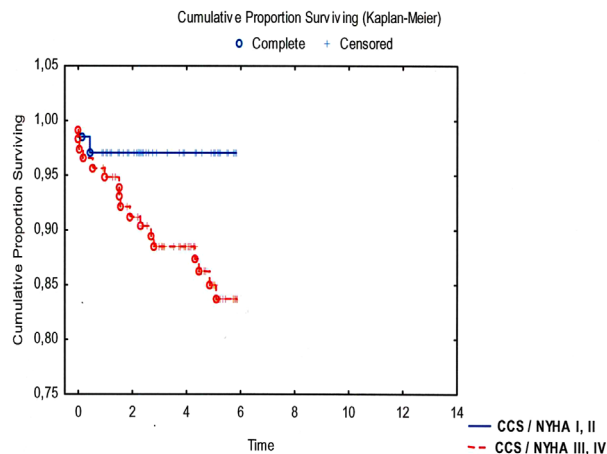


Figura 53. Supervivencia en el Grupo III según sintomatología clínica (C.C.S. / N.Y.H.A). Mortalidad por cualquier causa. Color azul=clases I,II de la C.C.S./N.Y.H.A; Color rojo= clases III,IV de la C.C.S./N.Y.H.A.

En la figura 54 presentamos la supervivencia del Grupo III según presencia o no de enfermedad hipertensiva. Los normotensos presentan al cabo de 1 año una supervivencia de 95%, a los 2,5 años de 92,5% y a los 5 años de 92,5%. Los pacientes con hipertensión presentan una supervivencia de 97%, 93% y 87% en los mismos periodos de tiempo, respectivamente ($p=0,80569$).

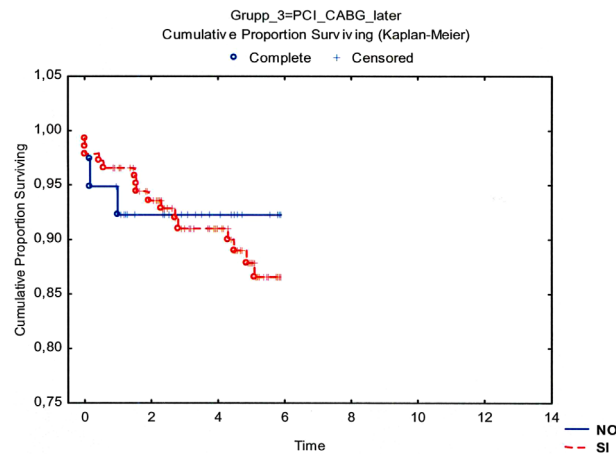


Figura 54. Supervivencia del Grupo III según presencia o no de enfermedad hipertensiva. Mortalidad por cualquier causa. Color azul=no hipertensos; Color rojo= hipertensos.

En la figura 55 presentamos la supervivencia en las personas sin infarto de miocardio previo que a 1 año es de 100%, a 2,5 años de 97% y a 5 años de 93%. Los pacientes con infarto de miocardio previo presentan una supervivencia de 95%, 92% y 86,5% en los mismos periodos de tiempo, respectivamente. $p=0,26059$.

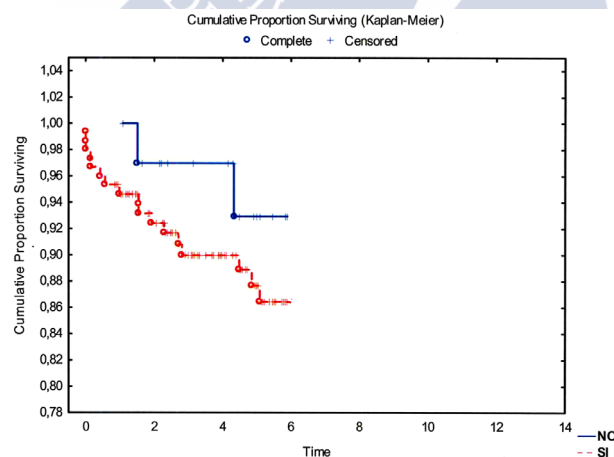


Figura 55. Supervivencia del Grupo III según presencia o no de Infarto de Miocardio previo (muerte por cualquier causa). Color azul = sin Infarto de Miocardio previo; Color rojo = con Infarto de Miocardio previo.

En la figura 56 presentamos la supervivencia en las personas con diabetes del Grupo III que a 1 año era de 97,5%, a 2,5 años de 95% y a 5 años de 92%. Los no diabéticos presentan una supervivencia de 95,5%, 90% y 87,5% en los mismos periodos de tiempo, respectivamente. $P=0,52336$.

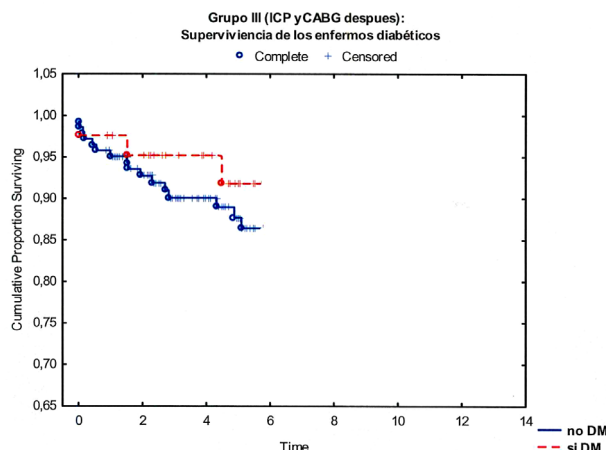


Figura 56. Supervivencia y mortalidad del Grupo III según enfermedad diabética, mortalidad por cualquier causa. Color azul = no diabéticos; Color rojo = diabéticos

MORTALIDAD POR CAUSA CARDIOVASCULAR

Esta variable fue registrada en todos los pacientes de este grupo. De los pacientes incluidos fallecieron 16 (8,7%) por causa cardiovascular. De los fallecidos, 15 eran hombres (94%) frente a tan sólo una mujer

En la figura 57 presentamos la supervivencia del Grupo III en cuanto a muerte por causa cardiovascular, que a 1 año era de 97,5%, a 2,5 años de 94% y a 5 años de 91%.

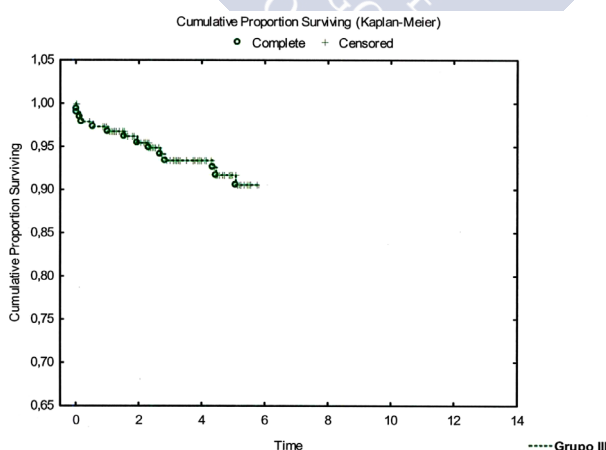


Figura 57. Supervivencia del Grupo III (mortalidad por causa cardiovascular)

En la figura 58 presentamos la supervivencia según sexo, con mortalidad por causa cardiovascular. El Grupo III presenta para los hombres una supervivencia que al cabo de un

año es de 97,5%; a los 2,5 años de 94% y que a los 5 años es de 90%. Las mujeres presentan una supervivencia que al cabo de un año es de 98%; manteniéndose dicha posición a los 2,5 y 5 años. $P=0,15737$.

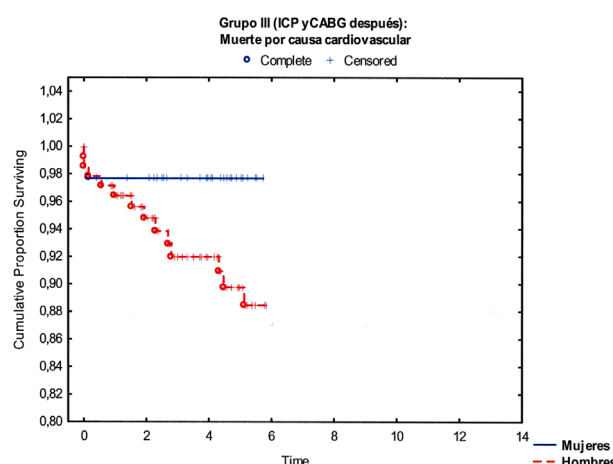


Figura 58. Supervivencia según sexo en el Grupo III (muerte por causa cardiovascular). Color azul=mujeres; color rojo= hombres.

En la figura 59 representamos la supervivencia (con mortalidad por causa cardiovascular) del Grupo III según cuatro categorías de edad, de 59 años o mas jóvenes (color azul), de 60-69 años (color rojo), de 70-79 años (color verde) y los pacientes mayores de 80 años (color rosa). El grupo mas joven presenta a 1 año una supervivencia de 100%, a 2,5 años de 98% y a 5 años de 94,5%. El grupo de los 60-69 años presenta una supervivencia de 98%, 98% y 95% a 1, 1,5 y 5 años , respectivamente. El grupo de los 70-79 años presenta 92%, 90% y 87% en los mismos tiempos, respectivamente. Finalmente el grupo de los mayores de 80 años presenta una supervivencia de 83% y 42% a 2,5 y 5 y años, respectivamente. Tomando como referencia el grupo mas joven (16-59 años), el grupo de 60-69 años presenta $p=n.s.$; el grupo de 70-79 años presenta $p<0,01$ asi como el grupo de mayores de 80 años que también presenta $p<0,01$.

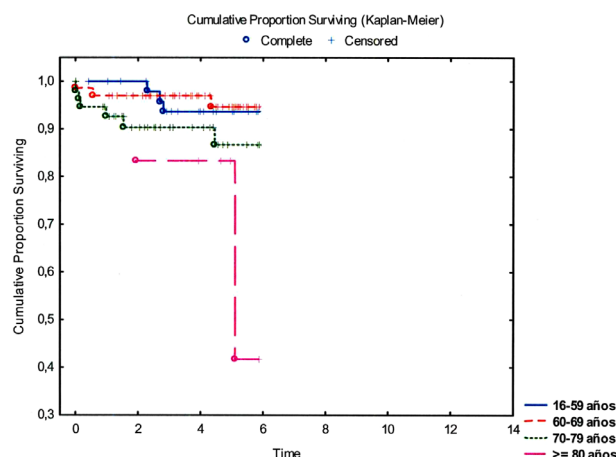


Figura 59. Supervivencia y Mortalidad por causa cardiovascular en el Grupo III, según categorías de edad. Color azul=16-59 años; color rojo=60-69 años; color verde=70-79 años; color rosa ≥ 80 años

En la figura 60 presentamos la supervivencia del Grupo III según presentan o no obesidad (mortalidad por causa cardiovascular). Los pacientes con Índice de Masa Corporal por debajo o igual a 30 kg/m^2 presentan a 1 año una supervivencia de 97%, a 2,5 años de 95% y a 5 años de 87%. El grupo con IMC mayor de 30 kg/m^2 presenta una supervivencia de 97,7% que se mantiene a lo largo de los mismos tiempos, respectivamente. ($p=0,32054$).

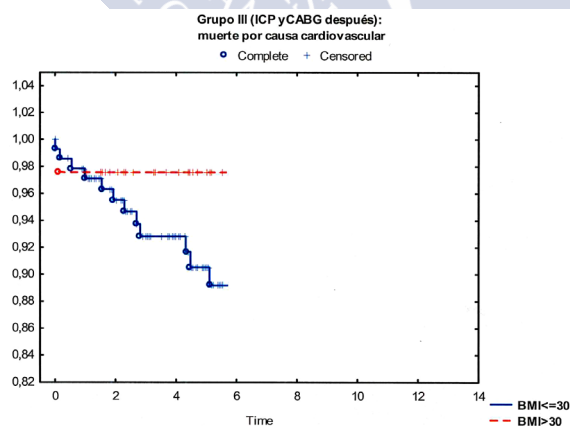


Figura 60. Supervivencia en el Grupo III según Índice de Masa Corporal (muerte por causa cardiovascular). Color azul: $\text{IMC} \leq 30 \text{ kg/m}^2$; Color rojo: $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$.

En la figura 61 presentamos la supervivencia según sintomatología clínica, mortalidad por causa cardiovascular. Los pacientes correspondientes a las clases I, II presentan una supervivencia a 1, 2,5 y 5 años de 98%. El grupo con sintomatología clínica correspondiente

a las clases III y IV presenta una supervivencia de 95,5%, 92% y 87,5% en los mismos periodos de tiempo, respectivamente. $P=0,05099$.

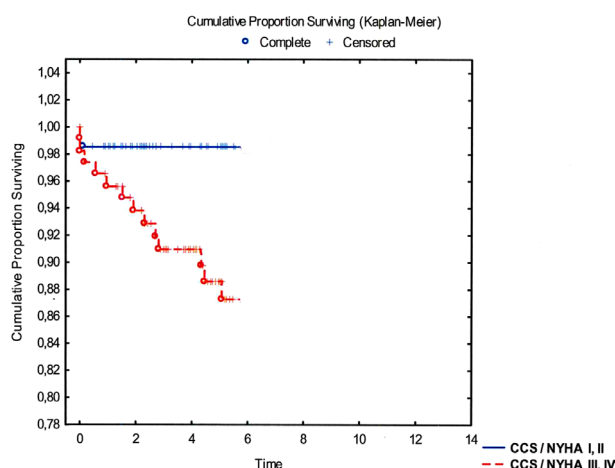


Figura 61. Supervivencia en el Grupo III según sintomatología clínica (C.C.S. / N.Y.H.A). Muerte por causa cardiovascular. Color azul=clases I,II de la C.C.S./N.Y.H.A; Color rojo= clases III,IV de la C.C.S./N.Y.H.A.

En la figura 62 presentamos la supervivencia según enfermedad hipertensiva. La supervivencia de las personas sin enfermedad hipertensiva al cabo de 1 año era de 97%, a los 2,5 años de 92% y a los 5 años de 92%. Los pacientes con hipertensión presentan una supervivencia de 98%, 95,5% y 90,5% en los mismos periodos de tiempo, respectivamente.

$P = 0,70845$

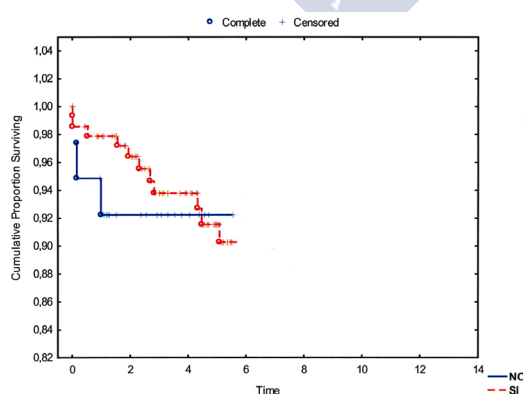


Figura 62. Supervivencia del Grupo III según presencia o no de enfermedad hipertensiva. Muerte por causa cardiovascular. Color azul = no hipertensos; color rojo = hipertensos

En la figura 63 presentamos la supervivencia del Grupo III según infarto de miocardio previo (mortalidad por causa cardiovascular). Los pacientes que no sufrieron un infarto previo presentan una supervivencia a 1 año de 100%, a 2,5 años de 100% y a 5 años de 96%, respectivamente. Los pacientes con infarto de miocardio previo presentan una supervivencia de 96%, 93,5% y 87,5%, respectivamente ($p = 0,14264$).

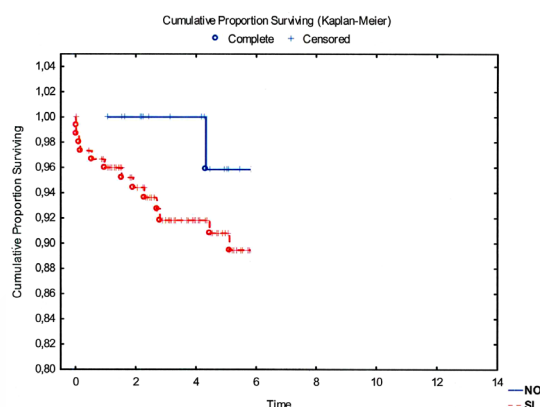


Figura 63. Supervivencia del Grupo III según presencia o no de Infarto de Miocardio previo (muerte por causa cardiovascular). Color azul = sin Infarto de Miocardio previo; Color rojo = con Infarto de Miocardio previo.

En la figura 64 presentamos la supervivencia del Grupo III según la presencia o no de enfermedad diabética. En la muestra las personas sin diabetes presentan una supervivencia a 1 año de 97,5%; a los 2,5 años de 95% y que a los 5 esta en torno a 90%. Los pacientes con enfermedad diabética presentan una supervivencia a un año de 98%; a los 2,5 años de 95% y que a los 5 es de 92%. $P=0,965$.

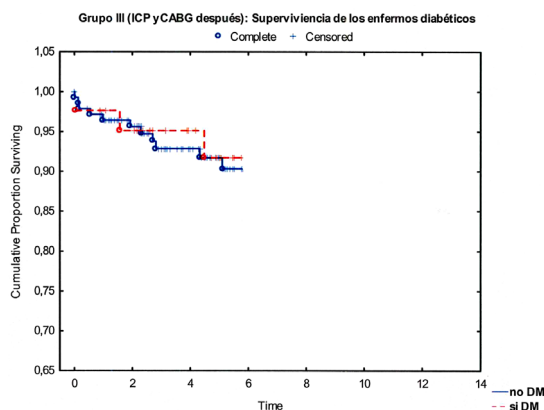


Figura 64. Supervivencia del Grupo III según presencia o no enfermedad diabética (muerte por causa cardiovascular). Color azul = no diabéticos; Color rojo = diabéticos.

Tabla VI.

Tabla descriptiva del grupo III: pacientes sometidos a CABG tras ICP

		Hombres (n=141)	Mujeres (n=43)	Total (n=184)
VARIABLES				
Edad (años)				
N		141	43	184
Media		65,1	65,4	65,1
DS		8,6	9,8	8,8
Mediana		66	66	66
R		39 - 84	38 - 84	38 - 84
Estatura (cm)				
N		140	43	183
Media		175,1	162,0	172,1
DS		7,5	5,6	9,0
Mediana		175,833333	161	173
R		140 - 193	146 - 174	140 - 193
Peso (kg)				
N		141	43	184
Media		84,6	73,5	82,0
DS		12,8	14,7	14,1
Mediana		82	73	81
R		58 - 128	48 - 117	48 - 128
IMC (kg/m2)				
N		140	43	183
Media		27,9	28,0	27,9
DS		5,4	5,7	5,4
Mediana		26,7	27,2	26,8
R		20.3 - 60.7	18.1 - 44.0	18.1 - 60.7
S.C. (m2)				
N		140	43	183
Media		2,00	1,78	1,95
DS		0,16	0,16	0,19
Mediana		1,99	1,77	1,96
R		1.6 - 2.5	1.5 - 2.2	1.5 - 2.5

	Hombres (n=141)	Mujeres (n=43)	Total (n=184)
Obesidad			
IMC≤30	110 (78%)	32 (74%)	142 (77%)
IMC>30	31 (22%)	11 (26%)	42 (23%)
Total	141	43	184
Tabaquismo			
No fumadores	40 (28%)	17 (40%)	57 (31%)
Fumadores	101 (72%)	26 (60%)	127 (69%)
Total	141	43	184
Síntomas clínicos			
I,II	58 (41%)	10 (23%)	68 (37%)
III,IV	83 (59%)	33 (77%)	116 (63%)
Total	141	43	184
Hipertensión			
No	29 (21%)	10 (23%)	39 (21%)
Si	112 (79%)	33 (77%)	145 (79%)
Total	141	43	184
Infarto de Miocardio previo			
No	25 (18%)	9 (21%)	34 (18%)
Si	116 (82%)	34 (79%)	150 (82%)
Total	141	43	184
Diabetes			
No diabetes	109 (77%)	33 (77%)	142 (77%)
No insulina	20 (14.2%)	4 (9.3%)	24 (13.0%)
Si insulina	12 (8.5%)	6 (14.0%)	18 (9.8%)
Total	141	43	184
Muerte cardiovascular			
No fallecidos	126 (89%)	42 (98%)	168 (91%)
Fallecidos	15 (10.6%)	1 (2.3%)	16 (8.7%)
Total	141	43	184
Mortalidad cualquier causa			
No fallecidos	123 (87%)	39 (91%)	162 (88%)
Fallecidos	18 (13%)	4 (9%)	22 (12%)
Total	141	43	184

5.1.5. GRUPO IV: Pacientes sometidos a CABG sin ICP previo.

En la Tabla VII se presentan los datos de este grupo.

SEXO

De la muestra correspondiente a este grupo (N= 1237) el 77 % (N=953) de los pacientes incluidos eran hombres y el 23 % (N=284) eran mujeres.

EDAD

La media de edad de los pacientes incluidos de este grupo fue de 68 años, con una desviación estándar de 9 años. La edad media de los hombres fue de 67,3 y de las mujeres de 70,2. La mediana de edad es de 69 con intervalo entre 35-88.

PESO

Esta variable fue recogida en 1235 pacientes (99,8%) de los pacientes incluidos en éste grupo. La media fue de 80,6 kgs, con una desviación estándar de 14,0. La mediana es de 80 kg., con intervalo entre 43-151.

OBESIDAD

La variable de IMC fue recogida en 1235 (99,8 %) de los pacientes. La media fue de 27,0 kg/m² con una desviación estándar de 4,1. La mediana del IMC es de 26,6 con intervalo entre 16,6-47,2. La superficie corporal presenta en estos pacientes una media de 1,94 m² con una desviación estándar de 0,19.

De los 1237 pacientes fueron 953 (77%) hombres y 284 (23%) mujeres. Entre los hombres el 19% (N=184) son obesos frente a 26% (n=73) de las mujeres (p= 0,0206).

TABAQUISMO

Esta variable fue recogida en 1214 (98%) pacientes. El 64% de los pacientes fueron fumadores y dentro de estos, el 82% (637) eran hombres y el 18% (136) mujeres. De los no fumadores el 67% eran hombres (N=293) y 33% mujeres (N=147). Un 68% (N=637) de los hombres son fumadores frente a un 48% (N=136) de las mujeres; $p = 0.00001$.

DISLIPEMIA

El 53% (648) de los pacientes estaban recibiendo tratamiento con estatinas.

SÍNTOMAS CLÍNICOS

Esta variable fue recogida en la totalidad de los pacientes. El 41% de los pacientes se encontraban en estadios funcionales I o II de la NYHA y el 59% % pertenecían a las clases III,IV. De los 515 pacientes que estaban en las clases I o II el 81% eran hombres (N=419) y el 19% mujeres (N=96), y de los pacientes con clases clases III y IV (N=722), el 75% eran hombres (N=539) y el 25% mujeres (N=188). Un 66% de las mujeres (n=188) presentan estadios funcionales mas altos (III y IV), frente a un 56% entre los hombres (n=534); $p = 0,0023$.

HIPERTENSIÓN

Esta variable fue recogida en 1231 (99,5%) de los pacientes. El 69% de los pacientes fueron hipertensos. Entre los hipertensos el 77% (656) eran hombres y 23% (201) mujeres. Entre las mujeres un 72% eran hipertensas frente al 69% entre los hombres; $p = 0,4086$.

INFARTO DE MIOCARDIO PREVIO

Esta variable fue registrada en todos los pacientes de este grupo. Un infarto previo estaba presente en el 56% de los pacientes y de estos, el 77% eran hombres. Entre las mujeres un 57% habia padecido un infarto previo, frente a un 56% entre los hombres; $p = 0,837$.

DIABETES MELITUS

Esta variable también se registró en todos los pacientes. Eran diabéticos el 25% (n=313) y de estos 234 (75%) eran hombres y 79 (25%) mujeres. Entre los hombres el 24,5% eran diabéticos frente a 28% entre las mujeres ($p=0,267$).

Entre los diabéticos, un 58% (n=182) estaban con dieta o tratamiento con antidiabéticos orales y un 42% a tratamiento con Insulina (N=131). Entre las mujeres con diabetes el 48% estaban con dieta o tratamiento peroral y 52% estaban con insulina, mientras que entre los hombres diabéticos el 61,5% estaban con dieta o tratamiento peroral mientras que el 38,5% estaban con insulina; $p=0,036$.

MORTALIDAD POR CUALQUIER CAUSA

Esta variable fue registrada en todos los pacientes de este grupo. El porcentaje de cirugía arterial aislada fue del 7 % y la mortalidad temprana todos los pacientes sometidos a cirugía fue del 1,79 %. A la conclusión del seguimiento (31 octubre de 2011) seguían vivos el 89% (1107) de los pacientes. De los pacientes que fallecieron 94 (72%) eran hombres y 36 (28%) mujeres. En la figura 65 se presenta la supervivencia del Grupo IV (mortalidad por cualquier causa) que a 1 año es de 95,5%, a los 2,5 años de 92% y a los 5 años de 86%.

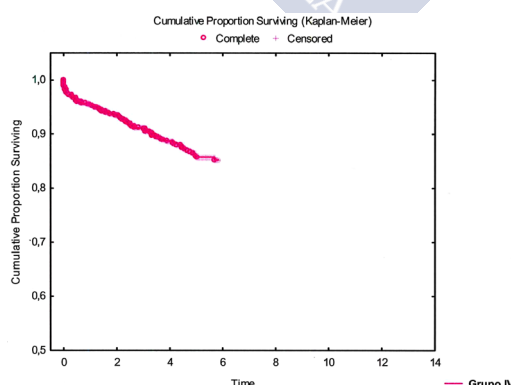


Figura 65: Supervivencia del Grupo IV, mortalidad por cualquier causa.

En la figura 66 presentamos la supervivencia según sexo para el Grupo IV, siendo para las mujeres de 95%, 90% y 82% a 1, 2,5 y 5 años respectivamente. En los hombres la supervivencia fue del 96%, 92% y 87% en los mismos periodos de tiempo. $P = 0,25148$.

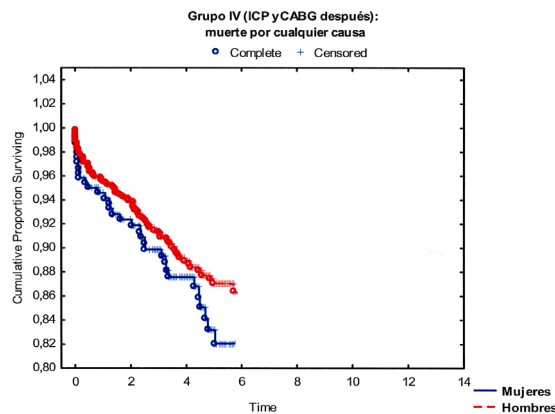


Figura 66. Supervivencia del Grupo IV según sexo. Mortalidad por cualquier causa. Color azul: mujeres; color rojo: hombres.

En la figura 67 presentamos la supervivencia del Grupo IV según cuatro categorías de edad, de 59 años o mas jóvenes (color azul), de 60-69 años (color rojo), de 70-79 años (color verde) y de color rosa los pacientes mayores de 80 años. La supervivencia en el grupo mas joven es a 1 de 97,5%, a 2,5 años de 96% y a 5 años de 93%. El grupo de los 60-69 años presenta una mortalidad de 98%, 93% y 91%, respectivamente. El grupo de los 70-79 años de 93%, 88% y 61%, respectivamente. Finalmente el grupo de los mayores de 80 años presentan una supervivencia de 87%, 87% y 72,7%, respectivamente. Tomando como referencia el grupo mas joven (16-59 años), el grupo de 60-69 años no presenta diferencias significativas ($p=n.s$). Sin embargo el grupo de 70-79 años asi como el grupo de mayores de 80 años sí las presentan ($p<0,001$).

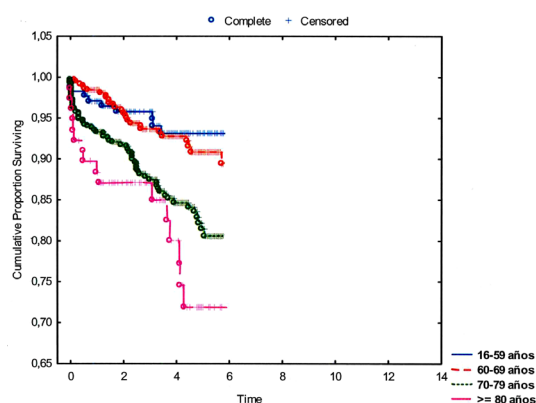


Figura 67. Supervivencia y mortalidad por cualquier causa del Grupo IV según edad. Color azul=16-59 años; color rojo=60-69 años; color verde=70-79 años; color rosa ≥ 80 años.

En la figura 68 presentamos la mortalidad por cualquier causa del Grupo IV según presentan o no obesidad. Los pacientes con IMC por debajo o igual a 30 kg/m^2 presenta a 1 año una supervivencia de 95%, a 2,5 años de 90,5% y a 5 años de 85,5%. El grupo con IMC mayor de 30 kg/m^2 presenta una supervivencia de 98%, 96% y 87%, respectivamente. $P = 0,05289$.

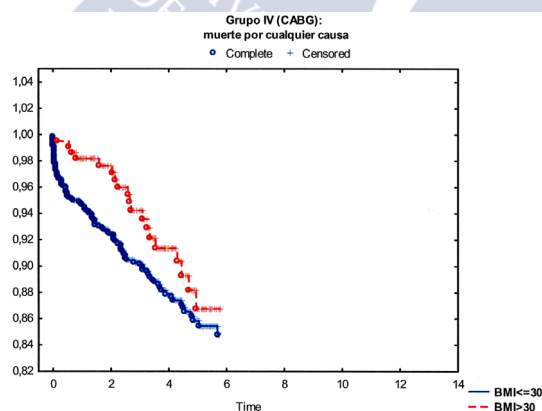


Figura 68. Supervivencia del Grupo IV según Índice de Masa Corporal (Mortalidad por cualquier causa). Color azul: $\text{IMC} \leq 30 \text{ kg/m}^2$; Color rojo: $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$

En la figura 69 presentamos la supervivencia del Grupo IV (mortalidad por cualquier causa) según sintomatología clínica. Los pacientes correspondientes a las clases I, II presentan al cabo de un año una supervivencia de 98,5%, al cabo de 2,5 años de 96,5% y a los 5 años de 90,5%. El grupo con sintomatología clínica correspondiente a las clases III y IV presenta

una supervivencia de 93,5%, 88% y 82% en los mismos periodos de tiempo, respectivamente. $P= 0,00009$.

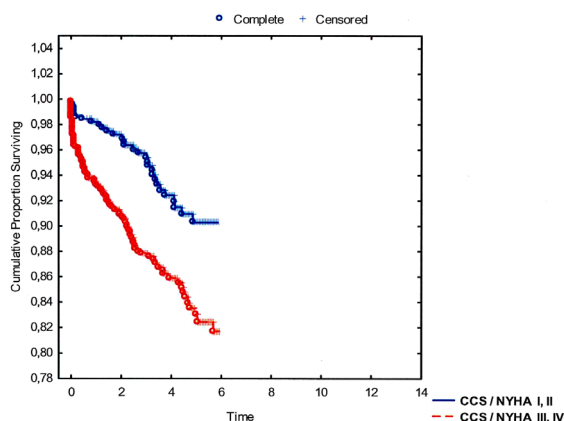


Figura 69. Supervivencia en el Grupo IV según sintomatología clínica (C.C.S. / N.Y.H.A). Mortalidad por cualquier causa. Color azul=clases I,II de la C.C.S./N.Y.H.A; Color rojo= clases III,IV de la C.C.S./N.Y.H.A.

En la figura 70 presentamos la supervivencia del Grupo IV según presencia o no de enfermedad hipertensiva. Los normotensos presentan al cabo de un año una supervivencia de 95%, a los 2,5 años de 91% y a los 5 años de 87,5%. Los pacientes con hipertensión presentan una supervivencia de 96%, 91% y 83%, respectivamente ($p= 0,923$).

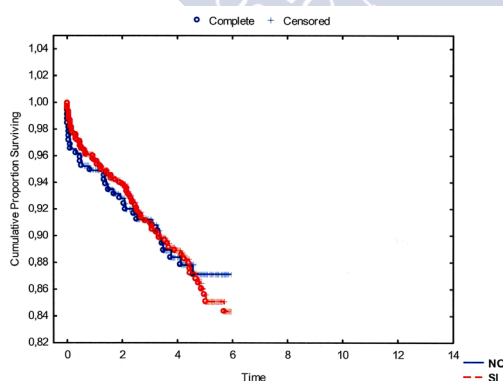


Figura 70. Supervivencia del Grupo IV según presencia o no de enfermedad hipertensiva. Mortalidad por cualquier causa. Color azul=no hipertensos; Color rojo= hipertensos.

En la figura 71 presentamos la supervivencia en las personas del Grupo IV sin infarto de miocardio previo que a 1 año es de 98%, a los 2,5 años de 94% y a los 5 años de 90%. Los

pacientes con infarto de miocardio previo presentan una supervivencia de de 94%, 89% y 85% en los mismos periodos de tiempo, respectivamente. $P=0,00228$.

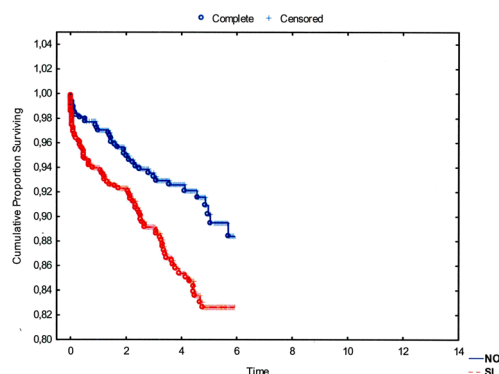


Figura 71. Supervivencia del Grupo IV según presencia o no de Infarto de Miocardio previo (muerte por cualquier causa). Color azul = sin Infarto de Miocardio previo; Color rojo = con Infarto de Miocardio previo.

En la figura 72 presentamos la supervivencia en las personas con diabetes del Grupo IV que a 1 año era de 93%, a 2,5 años de 88% y a 5 años de 79%. Los no diabéticos presentan una supervivencia de 96%, 92% y 87% en los mismos periodos de tiempo. $P=0,02410$.

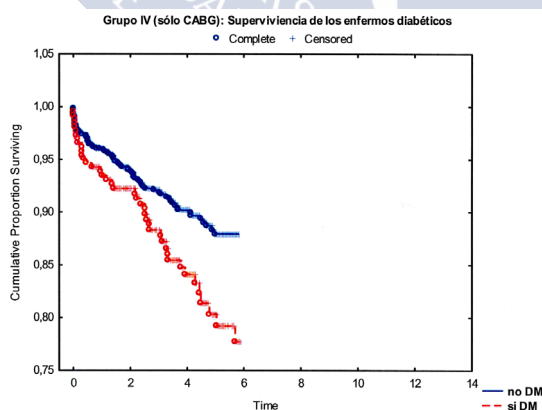


Figura 72. Supervivencia y mortalidad del Grupo IV según enfermedad diabética, mortalidad por cualquier causa. Color azul = no diabéticos; Color rojo = diabéticos.

MORTALIDAD POR CAUSA CARDIOVASCULAR

En la figura 73 presentamos la supervivencia del Grupo IV en cuanto a muerte por causa cardiovascular, que a un año era de 96%; a los 2,5 años de 94,5% y a los 5 de 91%.

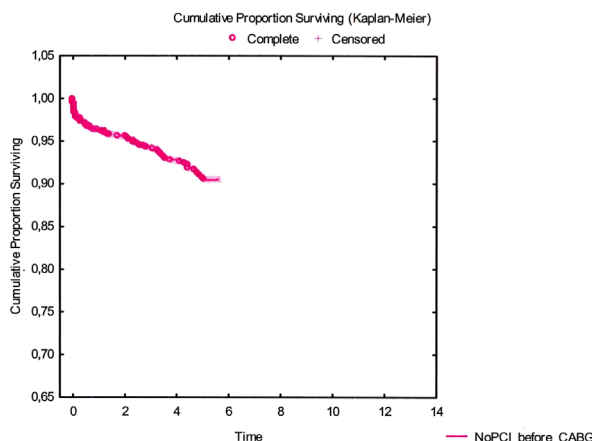


Figura 73. Supervivencia del Grupo IV (mortalidad por causa cardiovascular).

En la figura 74 presentamos la supervivencia según sexo, con mortalidad por causa cardiovascular. El Grupo IV presenta para los hombres una supervivencia que al cabo de un año es de 97%; a los 2,5 años de 95,5% y a los 5 de 92%. Las mujeres presentan una supervivencia que al cabo de un año es de 95,5%; a los 2,5 años de 93% y a los 5 de 86%. $P = 0,07490$.

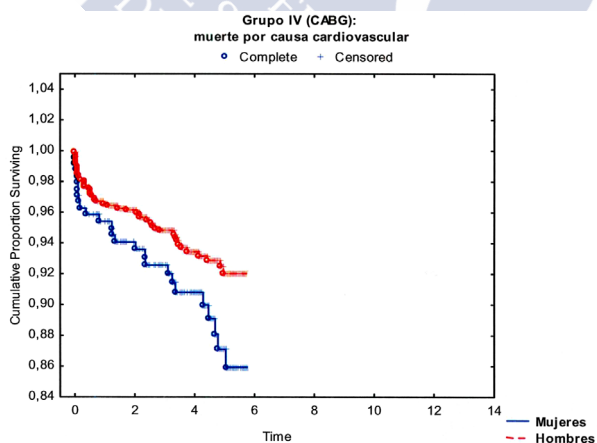


Figura 74. Supervivencia según sexo en el Grupo IV (muerte por causa cardiovascular). Color azul=mujeres; color rojo= hombres.

En la figura 75 representamos la supervivencia (con mortalidad por causa cardiovascular) del Grupo IV según cuatro categorías de edad: de 59 años o mas jóvenes (color azul), de 60-69 años (color rojo), de 70-79 años (color

verde) y los pacientes mayores de 80 años (color rosa). El grupo mas joven presenta a 1 año una supervivencia de 97,5%, a 2,5 años de 97% y a 5 años de 95%. El grupo de los 60-69 años presenta una supervivencia de 99%, 97% y 95% a 1, 2,5 y 5 años , respectivamente. El grupo de los 70-79 años presenta 94%, 93% y 86% en los mismos tiempos, respectivamente. Finalmente el grupo de los mayores de 80 años presenta una supervivencia de 91%, 91% y 82% a 1, 2,5 y 5 años, respectivamente.

Tomando como referencia el grupo mas joven (16-59 años), el grupo de 60-69 años no presenta diferencias significativas ($p=n.s$). Sin embargo el grupo de 70-79 años asi como el grupo de mayores de 80 años sí las presentan ($p<0,001$). [Logrank $P=0,00048$]

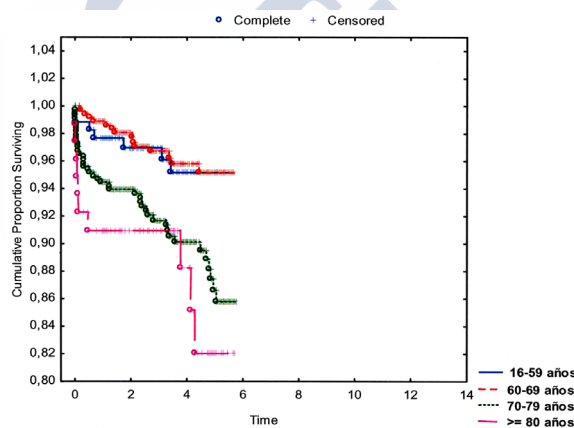


Figura 75. Supervivencia y Mortalidad por causa cardiovascular en el Grupo IV, según categorías de edad. Color azul=16-59 años; color rojo=60-69 años; color verde=70-79 años; color rosa ≥ 80 años.

En la figura 76 presentamos la supervivencia del Grupo IV según presentan o no obesidad (mortalidad por causa cardiovascular). Los pacientes con Índice de Masa Corporal por debajo o igual a 30 kg/m^2 presentan a 1 año una supervivencia de 96%, al cabo de 2,5 años de 94,5% y a los 5 años de 91%. El grupo con Índice de Masa Corporal mayor de 30 kg/m^2 presenta una supervivencia de 98%, 96% y 90% en los mismos tiempos, respectivamente ($p= 0,21617$).

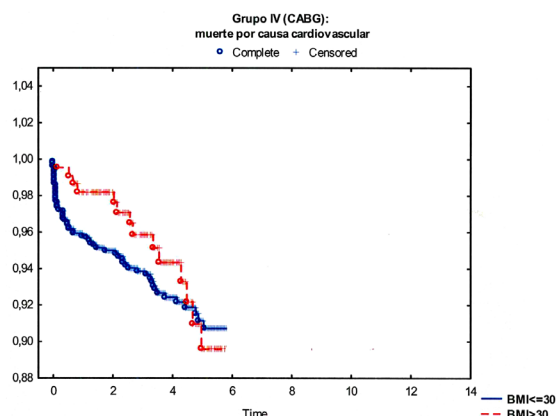


Figura 76. Supervivencia en el Grupo IV según Índice de Masa Corporal (muerte por causa cardiovascular). Color azul: $IMC \leq 30 \text{ kg/m}^2$; Color rojo: $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$.

En la figura 77 presentamos la supervivencia según sintomatología clínica (mortalidad por causa cardiovascular). Los pacientes correspondientes a las clases I, II presentan una supervivencia a 1 año de 99%, a 2,5 años de 98% y a los 5 años de 94%. El grupo con sintomatología clínica correspondiente a las clases III y IV presenta una supervivencia de 95%, 92% y 88% en los mismos periodos de tiempo, respectivamente. $P=0,00019$.

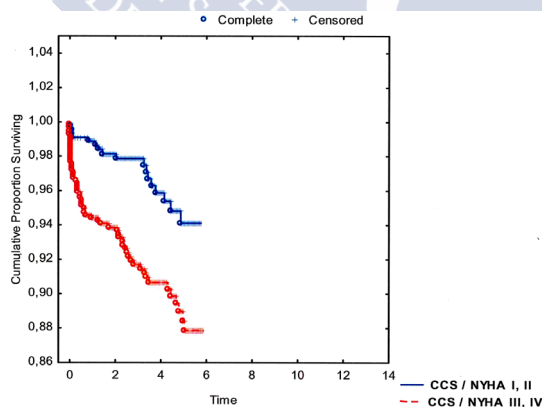


Figura 77. Supervivencia en el Grupo IV según sintomatología clínica (C.C.S. / N.Y.H.A). Muerte por causa cardiovascular. Color azul=clases I,II de la C.C.S./N.Y.H.A; Color rojo= clases III,IV de la C.C.S./N.Y.H.A

En la figura 78 presentamos la supervivencia según enfermedad hipertensiva. La supervivencia de las personas sin enfermedad hipertensiva al cabo de un año era de 96%, al cabo de 2,5 años de 94,5% y a los 5 años de 92,5%. Los pacientes con hipertensión

presentan una supervivencia de 97%, 94,5% y 89,5% en los mismos periodos de tiempo, respectivamente. $P = 0,923$.

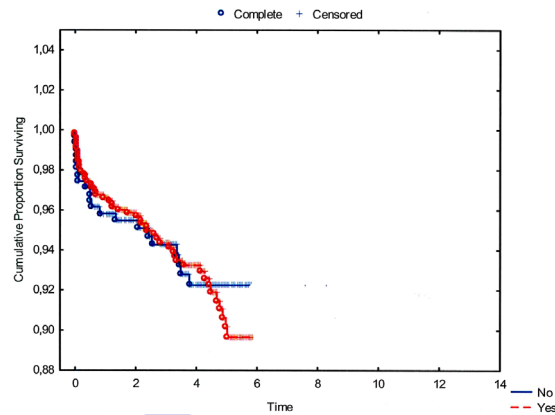


Figura 78. Supervivencia del Grupo IV según presencia o no de enfermedad hipertensiva. Muerte por causa cardiovascular. Color azul = no hipertensos; color rojo = hipertensos.

En la figura 79 presentamos la supervivencia del Grupo IV según infarto de miocardio previo (mortalidad por causa cardiovascular). Los pacientes que no sufrieron un infarto previo presentan una supervivencia a 1 año de 98%, a 2,5 años de 97,5% y a 5 años de 94%, respectivamente. Los pacientes con infarto de miocardio previo presentan una supervivencia de 95%, 92% y 87,5%, respectivamente. $P = 0,00071$.

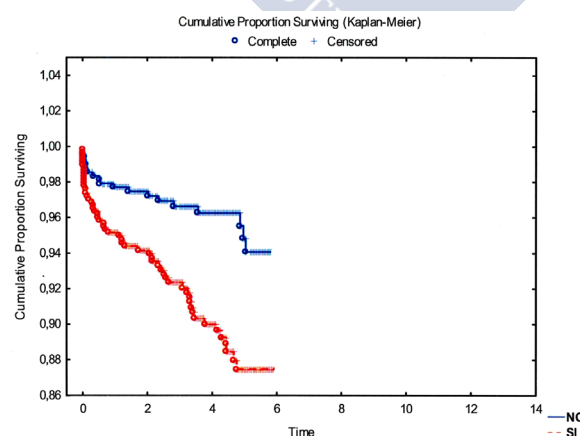


Figura 79. Supervivencia del Grupo IV según presencia o no de Infarto de Miocardio previo (muerte por causa cardiovascular). Color azul = sin Infarto de Miocardio previo; Color rojo = con Infarto de Miocardio previo.

En la figura 80 presentamos la supervivencia del Grupo IV según la presencia o no de enfermedad diabetica. En la muestra las personas sin diabetes presentan una supervivencia a 1 año de 967%; a los 2,5 años de 95,5% y que a los 5 es de 93%. Los pacientes con enfermedad diabética presentan una supervivencia de 95,5%; a los 2,5 años de 92% y que a los 5 años es de 85%. $P = 0,02430$.

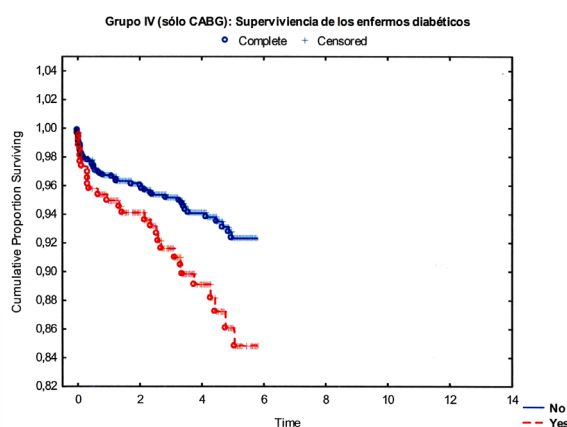


Figura 80. Supervivencia del Grupo IV según presencia o no enfermedad diabética (muerte por causa cardiovascular). Color azul = no diabéticos; Color rojo = diabéticos.

Tabla VII.

Tabla descriptiva del grupo IV: pacientes sometidos a CABG sin ICP previo

		Hombres (n=953)	Mujeres (n=284)	Total (n=1237)
VARIABLES				
Edad (años)				
	N	953	284	1237
	Media	67,3	70,2	68,0
	DS	9,0	8,4	9,0
	Mediana	68	71	69
	R	35 - 88	40 - 87	35 - 88
Estatura (cm)				
	N	951	284	1235
	Media	175,5	162,5	172,5
	DS	6,5	6,1	8,5
	Mediana	175	162	173
	R	138 - 196	145 - 182	138 - 196
Peso (kg)				
	N	951	284	1235
	Media	83,2	71,8	80,6
	DS	12,9	13,8	14,0
	Mediana	82,5	70	80
	R	49 - 151	43 - 125	43 - 151

	Hombres (n=953)	Mujeres (n=284)	Total (n=1237)
IMC (kg/m2)			
N	951	284	1235
Media	27,0	27,2	27,0
DS	3,8	5,0	4,1
Mediana	26,6	26,6	26,6
R	17.3 - 46.1	16.6 - 47.2	16.6 - 47.2
S.C. (m2)			
N	951	284	1235
Media	1,99	1,76	1,94
DS	0,16	0,16	0,19
Mediana	1,98	1,76	1,94
R	1.5 - 2.7	1.3 - 2.4	1.3 - 2.7
Obesidad			
IMC≤30	767 (81%)	211 (74%)	978 (79%)
IMC>30	184 (19%)	73 (26%)	257 (21%)
Total	951	284	1235
Tabaquismo			
No fumadores	294 (32%)	147 (52%)	441 (36%)
Fumadores	637 (68%)	136 (48%)	773 (64%)
Total	931	283	1214
Síntomas clínicos			
I,II	419 (44%)	96 (34%)	515 (42%)
III,IV	534 (56%)	188 (66%)	722 (58%)
Total	953	284	1237
Hipertensión			
No	295 (31%)	80 (28%)	375 (30%)
Si	655 (69%)	201 (72%)	856 (70%)
Total	950	281	1231
Infarto de Miocardio previo			
No	420 (44%)	123 (43%)	543 (44%)
Si	533 (56%)	161 (57%)	694 (56%)
Total	953	284	1237
Diabetes			
No diabetes	719 (75%)	205 (72%)	924 (75%)
No insulina	144 (15.1%)	38 (13.4%)	182 (14.7%)
Si insulina	90 (9.4%)	41 (14.4%)	131 (10.6%)
Total	953	284	1237
Muerte cardiovascular			
No fallecidos	894 (94%)	256 (90%)	1150 (93%)
Fallecidos	59 (6.2%)	28 (9.9%)	87 (7.0%)
Total	953	284	1237
Mortalidad cualquier causa			
No fallecidos	859 (90%)	248 (87%)	1107 (89%)
Fallecidos	94 (10%)	36 (13%)	130 (11%)
Total	953	284	1237

5.1.6. Grupo V: 928 pacientes que pudieron haber sido sometidos a CABG antes de 2005.

En la tabla VIII se muestran los datos de este grupo.

SEXO

De la muestra correspondiente a este grupo (N= 928) el 75 % (N=701) de los pacientes incluidos eran hombres y el 25 % (N=277) eran mujeres.

EDAD

La media de edad fue de 65,9 años con una desviación estándar de 10,9 años. La edad media de los hombres fue de 65,9 años y de las mujeres de 65,9 años. La mediana de edad es de 67 años con intervalo entre 22-88 años.

PESO

Esta variable fue recogida en 181 (19,5%) de los pacientes. La media del peso fue de 81 kgs, con una desviación estándar de 13,4. La mediana del peso es de 81 kg., con intervalo entre 53-122 Kg.

OBESIDAD

La variable de IMC fue recogida en 174 (19 %) de los pacientes siendo de 27,1 kg/m² con una desviación estándar de 4,0. La mediana del IMC es de 26,5 con intervalo entre 20-46,8. La superficie corporal presenta en estos pacientes una media de 1,95 m² con una desviación estándar de 0,20. De los 174 pacientes fueron 129 hombres (74%) y 45 (26%) mujeres. Entre los hombres 19% (n=24) eran obesos frente a un 27% (n=12) entre las mujeres (p= 0,2503).

TABAQUISMO

Esta variable fue recogida en 325 (35%) pacientes. El 55% (178) fueron fumadores y dentro de estos, el 87% (154) eran hombres y el 13% (24) mujeres. De los no fumadores el 67%

eran hombres (N=97) y el 33% (N=49) mujeres. Entre los hombres un 61% (N=154) son fumadores frente a un 33% de las mujeres (N=24), el valor de p es < 0.00002 .

DISLIPEMIA

Ciento veintinueve (86%) pacientes estaba recibiendo tratamiento con estatinas.

SÍNTOMAS CLÍNICOS

Esta variable fue recogida en la totalidad de los pacientes. El 70% de los pacientes se encontraban en estadios funcionales I o II y el 30% pertenecían a las clases III o IV. De los 652 pacientes que estaban en las clases I o II el 74% eran hombres (N=485) y el 26% mujeres (N=167), y de los pacientes con clases III y IV (N=276), el 78% eran hombres (N=216) y el 22% mujeres (N=60). Un 31% de los hombres se encontraban en estadios funcionales III o IV, frente a un 26% entre las mujeres: $p= 0,2094$.

HIPERTENSIÓN

Esta variable fue recogida en 359 (39%) de los pacientes. El 50% de los pacientes fueron hipertensos. Entre los hipertensos el 76% (N=136) eran hombres y 24% mujeres (N=33). Entre los normotensos el 82% (N=146) eran hombres y 18% mujeres (N=33). De los hipertensos eran 76% hombres (N=136) y 24% mujeres (N=44). El 57% de las mujeres (N=44) eran hipertensas frente al 43% de los hombre (N=33); $p=0,165497$.

INFARTO DE MIOCARDIO PREVIO

Esta variable fue registrada en todos los pacientes de este grupo. Un infarto previo estaba presente en el 18% (171) de los pacientes y de estos, el 73% eran hombres. Entre las mujeres, un 26% habían presentado un infarto previo frente a un 21% de los hombres ($p=0,0018$).

DIABETES MELITUS

Esta variable también se registró en todos los pacientes. Eran diabéticos el 9% de los pacientes, siendo un 81% hombres y un 19% mujeres. Entre los hombres un 9,7% eran diabéticos frente al 7,1% de las mujeres ($p=0,2262$).

Entre los diabéticos, un 68% ($n=57$) estaban con dieta o tratamiento con antidiabéticos orales y un 42% a tratamiento con Insulina ($N=27$). Entre las mujeres con diabetes un 43,75% estaban a tratamiento con insulina mientras que entre los hombres con diabetes los insulín-dependientes eran el 29,4%; $p=0,2692$.

MORTALIDAD POR CUALQUIER CAUSA

Esta variable fue registrada en todos los pacientes de este grupo. A la conclusión del seguimiento (31 octubre de 2011) seguían vivos el 64% (598) de los pacientes. De los pacientes que fallecieron (330), 250 (76%) eran hombres frente a 80 (24%) mujeres.

En la figura 81 se presenta a continuación la supervivencia del Grupo V (mortalidad por cualquier causa) que a 1 año es de 93%, a los 5 años de 78% y a los diez años de 58%.

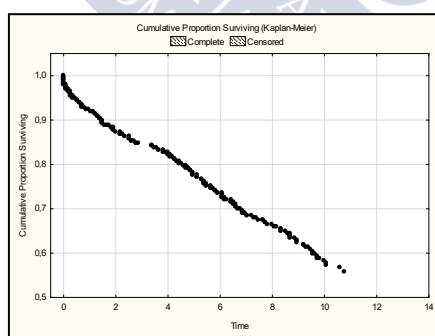


Figura 81: Supervivencia del Grupo V, mortalidad por cualquier causa.

En la figura 82 presentamos la supervivencia según sexo, siendo para las mujeres de 90%, 77% y 53% a 1, 5 y 10 años respectivamente. En los hombres la supervivencia fue del 93%, 87,5% y 60% en los mismos periodos de tiempo. $P = 0,63144$.

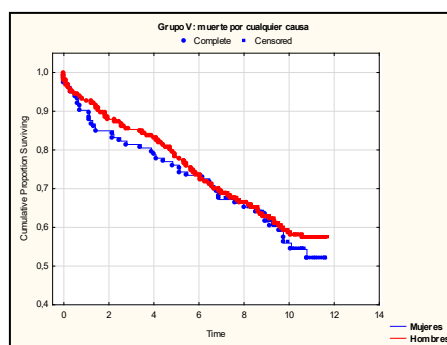


Figura 82. Supervivencia del Grupo V según sexo. Mortalidad por cualquier causa. Color azul: mujeres; color rojo: hombres

En la figura 83 presentamos la supervivencia del Grupo V según cuatro categorías de edad, de 59 años o mas jóvenes (color azul), de 60-69 años (color rojo), de 70-79 años (color verde) y de color rosa los pacientes mayores de 80 años. La supervivencia en el grupo mas joven es a 1 de 97%, a 5 años de 87% y a 10 años de 73%. El grupo de los 60-69 años presenta una mortalidad de 95%, 85% y 62%, respectivamente. El grupo de los 70-79 años de 88%, 75% y 48%, respectivamente. Finalmente el grupo de los mayores de 80 años presentan una supervivencia de 80%, 47% y 17%, respectivamente. Tomando como referencia el grupo mas joven (16-59 años), el grupo de 60-69 años presenta $p < 0,001$; el grupo de 70-79 años presenta $p < 0,001$ asi como el grupo de mayores de 80 años que también presenta $p < 0,001$.

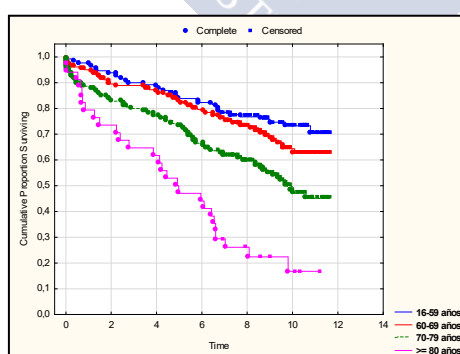


Figura 83. Supervivencia y mortalidad por cualquier causa del Grupo V según edad. Color azul=16-59 años; color rojo=60-69 años; color verde=70-79 años; color rosa ≥ 80 años.

En la figura 84 presentamos la mortalidad por cualquier causa del Grupo V según presentan o no obesidad. Los pacientes con IMC por debajo o igual a 30 kg/m^2 presenta a 1 año una

supervivencia de 96%, a 5 años de 90% y a 10 años de 78%. El grupo con IMC mayor de 30 kg/m² presenta una supervivencia de 95%, 85% y 45%, respectivamente. P=0,33960.

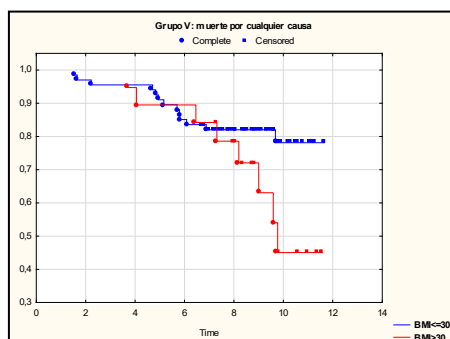


Figura 84. Supervivencia del Grupo V según Índice de Masa Corporal (Mortalidad por cualquier causa). Color azul: IMC ≤ 30 kg/m²; Color rojo: IMC > 30 kg/m²

En la figura 85 presentamos la supervivencia del Grupo V (mortalidad por cualquier causa) según sintomatología clínica. Los pacientes correspondientes a las clases I, II presentan al cabo de un año una supervivencia de 90%, al cabo de 5 años de 75% y a los 10 años de 57%. El grupo con sintomatología clínica correspondiente a las clases III y IV presenta una supervivencia de 95%, 82 % y 57% en los mismos periodos de tiempo, respectivamente. P= 0,34085.

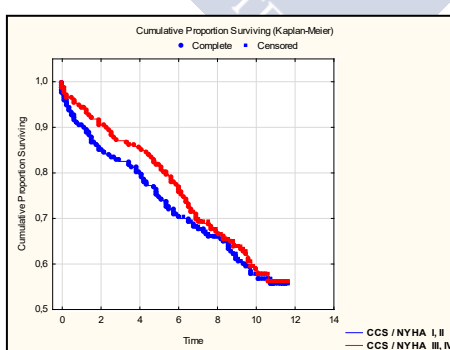


Figura 85. Supervivencia en el Grupo V según sintomatología clínica (C.C.S. / N.Y.H.A). Mortalidad por cualquier causa. Color azul=clases I,II de la C.C.S./N.Y.H.A; Color rojo= clases III,IV de la C.C.S./N.Y.H.A.

En la figura 86 presentamos la supervivencia del Grupo V según presencia o no de enfermedad hipertensiva. Los normotensos presentan al cabo de un año una supervivencia de 95%, a los 5 años de 83% y a los 10 años de 56%. Los pacientes con hipertensión presentan una supervivencia de 97%, 90% y 71%, respectivamente ($p= 0,18214$).

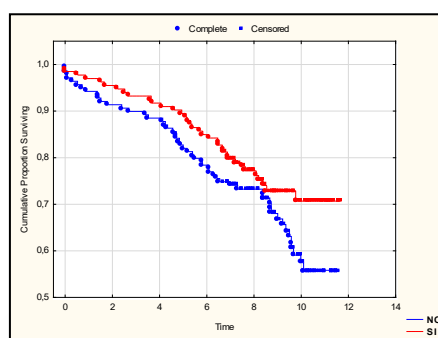


Figura 86. Supervivencia del Grupo V según presencia o no de enfermedad hipertensiva. Mortalidad por cualquier causa. Color azul=no hipertensos; Color rojo= hipertensos

En la figura 87 presentamos la supervivencia en las personas sin infarto de miocardio previo que a 1 año es de 91%, a 5 años de 75% y a 10 años de 57%. Los pacientes con infarto de miocardio previo presentan una supervivencia de 97%, 87% y 61% en los mismos periodos de tiempo, respectivamente. $P = 0,00963$.

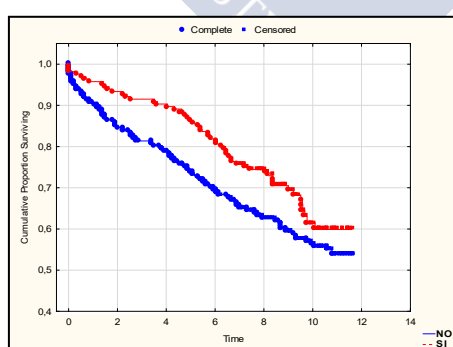


Figura 87. Supervivencia del Grupo V según presencia o no de Infarto de Miocardio previo (muerte por cualquier causa). Color azul = sin Infarto de Miocardio previo; Color rojo = con Infarto de Miocardio previo.

En la figura 88 presentamos la supervivencia en las personas con diabetes del Grupo V que a 1 año era de 95%, a 5 años de 78% y a 10 años de 50%. Los no diabéticos presentan una

supervivencia de 92%, 78% y 59% en los mismos periodos de tiempo, respectivamente. $P=0,87219$.

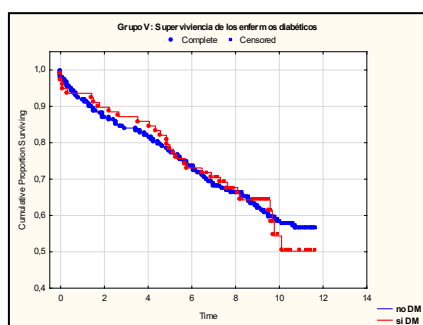


Figura 88. Supervivencia y mortalidad del Grupo V según enfermedad diabética, mortalidad por cualquier causa. Color azul = no diabéticos; Color rojo = diabéticos.

MORTALIDAD POR CAUSA CARDIOVASCULAR

Esta variable fue registrada en todos los pacientes de este grupo. A la conclusión del seguimiento (31 octubre de 2011) seguían vivos el 79% (730) de los pacientes. De los pacientes que fallecieron (198) fueron 80% (N=158) hombres frente a 20% (N=40) mujeres, sin que este hecho alcance significación estadística: $p= 0,1160$.

En la figura 89 presentamos la supervivencia del Grupo V en cuanto a muerte por causa cardiovascular, que a un año era de 93%, a 5 años de 85% y a 10 años de 73%.

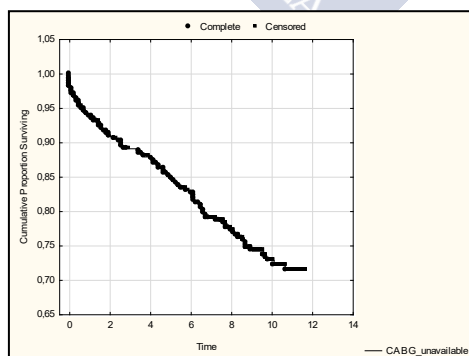


Figura 89. Supervivencia del Grupo V (mortalidad por causa cardiovascular).

En la figura 90 presentamos la supervivencia según sexo, con mortalidad por causa cardiovascular. El Grupo V presenta para los hombres una supervivencia que al cabo de un

año es de 93%; a los 5 años de 93% y que a los 10 años es de 71%. Las mujeres presentan una supervivencia que al cabo de un año es de 96%; a los 5 años de 88% y que a los 10 años es de 76%. $P = 0,22649$.

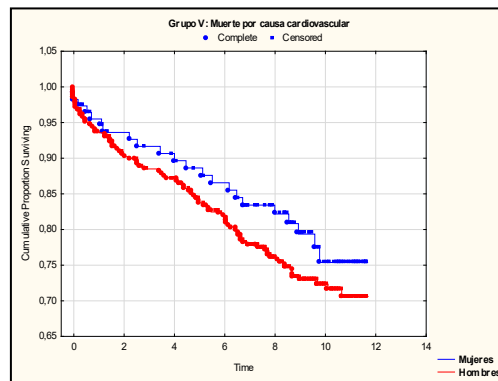


Figura 90. Supervivencia según sexo en el Grupo V (muerte por causa cardiovascular). Color azul=mujeres; color rojo= hombres.

En la figura 91 representamos la supervivencia (con mortalidad por causa cardiovascular) del Grupo V según cuatro categorías de edad, de 59 años o mas jovenes (color azul), de 60-69 años (color rojo), de 70-79 años (color verde) y los pacientes mayores de 80 años (color rosa). El grupo mas joven presenta a 1 año una supervivencia de 99%, a 5 años de 95% y a 10 años de 87%. El grupo de los 60-69 años presenta una supervivencia de 97%, 93% y 76% a 1, 5 y 10 años , respectivamente. El grupo de los 70-79 años presenta 90%, 80% y 66% en los mismos tiempos, respectivamente. Finalmente el grupo de los mayores de 80 años presenta una supervivencia de 90,5%, 60% y 31% a 1, 5 y 10 años, respectivamente. Tomando como referencia el grupo mas joven (16-59 años), el grupo de 60-69 años presenta $p < 0,001$; el grupo de 70-79 años presenta $p < 0,001$ asi como el grupo de mayores de 80 años que también presenta $p < 0,001$.

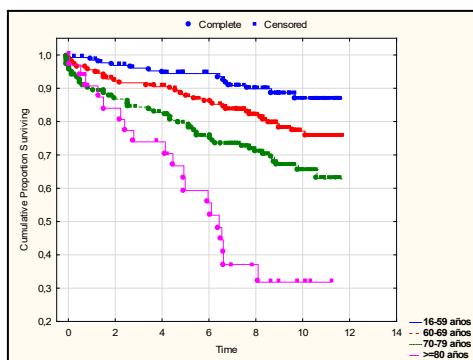


Figura 91. Supervivencia y Mortalidad por causa cardiovascular en el Grupo V, según categorías de edad. Color azul=16-59 años; color rojo=60-69 años; color verde=70-79 años; color rosa ≥ 80 años.

En la figura 92 presentamos la supervivencia del Grupo V según presentan o no obesidad (mortalidad por causa cardiovascular). Los pacientes con IMC por debajo o igual a 30 kg/m^2 presentan a 1 año una supervivencia de 99%, a 5 años de 98% y a 10 años de 89%. El grupo con IMC mayor de 30 kg/m^2 presenta una supervivencia de 95%, 90% y 59% en los mismos tiempos, respectivamente. $P= 0,12662$.

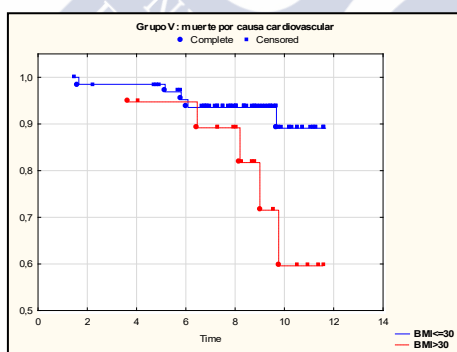


Figura 92. Supervivencia en el Grupo V según Índice de Masa Corporal (morte por causa cardiovascular). Color azul: $\text{IMC} \leq 30 \text{ kg/m}^2$; Color rojo: $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$.

En la figura 93 presentamos la supervivencia según sintomatología clínica (mortalidad por causa cardiovascular). Los pacientes correspondientes a las clases I, II presentan al cabo de un año una supervivencia de 92,5%, al cabo de 5 años de 84% y a los 10 años de 75%. El grupo con sintomatología clínica correspondiente a las clases III y IV presenta una

supervivencia de 96%, 86% y 70% en los mismos periodos de tiempo, respectivamente. $P=0,53923$.

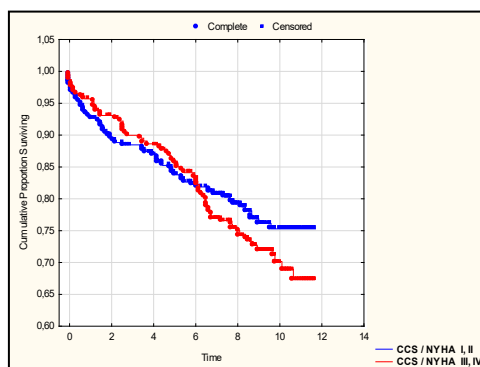


Figura 93. Supervivencia en el Grupo V según sintomatología clínica (C.C.S. / N.Y.H.A). Muerte por causa cardiovascular. Color azul=clases I,II de la C.C.S./N.Y.H.A; Color rojo= clases III,IV de la C.C.S./N.Y.H.A.

En la figura 94 presentamos la supervivencia según enfermedad hipertensiva. La supervivencia de las personas sin enfermedad hipertensiva al cabo de un año era de 95%, al cabo de 5 años de 87,5% y a los 10 años de 72,5%. Los pacientes con hipertensión presentan una supervivencia de 98%, 92,5% y 77% en los mismos periodos de tiempo, respectivamente. $P = 0,68706$.

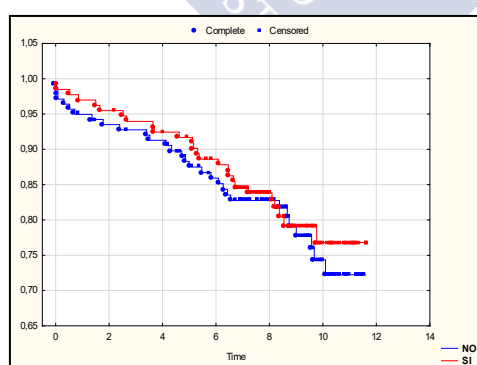


Figura 94. Supervivencia del Grupo V según presencia o no de enfermedad hipertensiva. Muerte por causa cardiovascular. Color azul = no hipertensos; color rojo = hipertensos.

En la figura 95 presentamos la supervivencia del Grupo V según infarto de miocardio previo (mortalidad por causa cardiovascular). Los pacientes que no sufrieron un infarto previo

presentan una supervivencia a 1 año de 92,5%, a 5 años de 82,5% y a 10 años de 73%, respectivamente. Los pacientes con infarto de miocardio previo presentan una supervivencia de 96%, 90% y 71%, respectivamente. $P = 0,11798$.

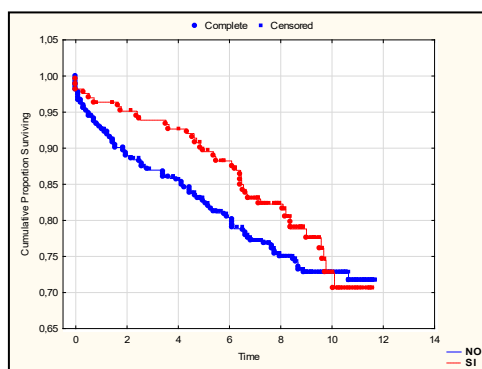


Figura 95. Supervivencia del Grupo V según presencia o no de Infarto de Miocardio previo (muerte por causa cardiovascular). Color azul = sin Infarto de Miocardio previo; Color rojo = con Infarto de Miocardio previo.

En la figura 96 presentamos la supervivencia del Grupo V según la presencia o no de enfermedad diabética. En la muestra las personas sin diabetes presentan una supervivencia a 1 año de 95%; a los 5 años de 85% y que a los 10 años es de 74%. Los pacientes con enfermedad diabética presentan una supervivencia de 94%; a los 5 años de 85% y que a los 10 años es de 65%. $P=0,92250$.

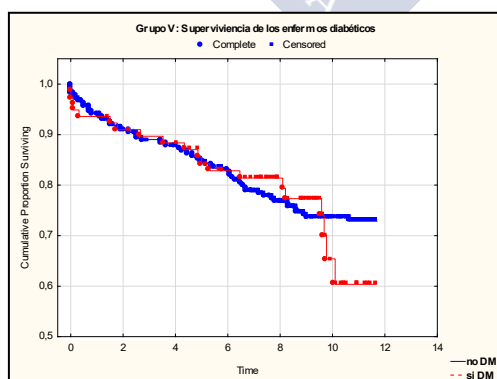


Figura 96. Supervivencia del Grupo V según presencia o no de enfermedad diabética (muerte por causa cardiovascular). Color azul = no diabéticos; Color rojo = diabéticos.

Este grupo presenta algunos rasgos que merecen ser comentadas mas a fondo. Debido a las características de la base de datos de Cirugía Cardiorádica de nuestro Centro en los que sólo se recogen datos de revascularizaciones a partir de 2005, se define a este grupo de 928 pacientes como aquel cuyos pacientes pudieron haber sido sometidos a CABG anterior a 2005. Sin embargo hemos podido analizar el grupo en su conjunto y vemos que si bien la edad media no difiere de los demás grupos (65 años, véase la figura 97; $P=0,000001$), sí vemos que el grupo presenta fechas de angiografía mas tempranas que el resto, véase la figura 98 que representa el análisis con Kruskal-Wallis (ANOVA test *one way*), $P=0,00001$.

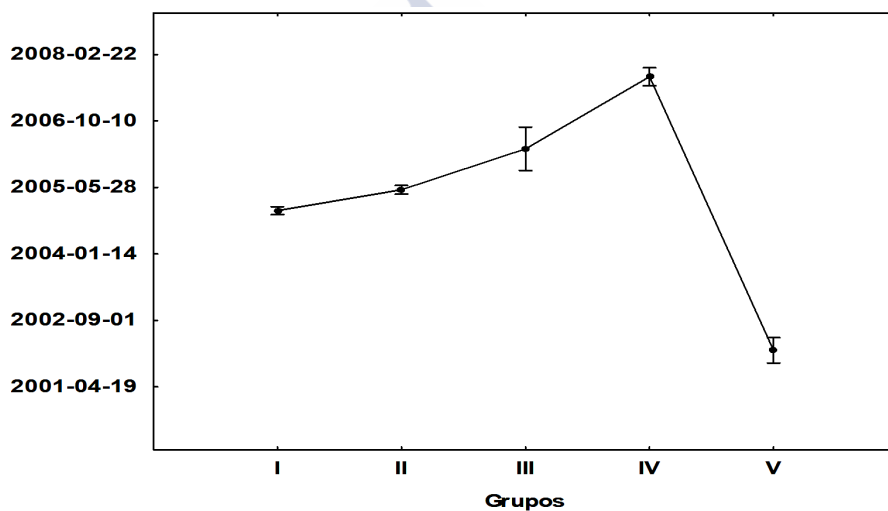


Figura 97.

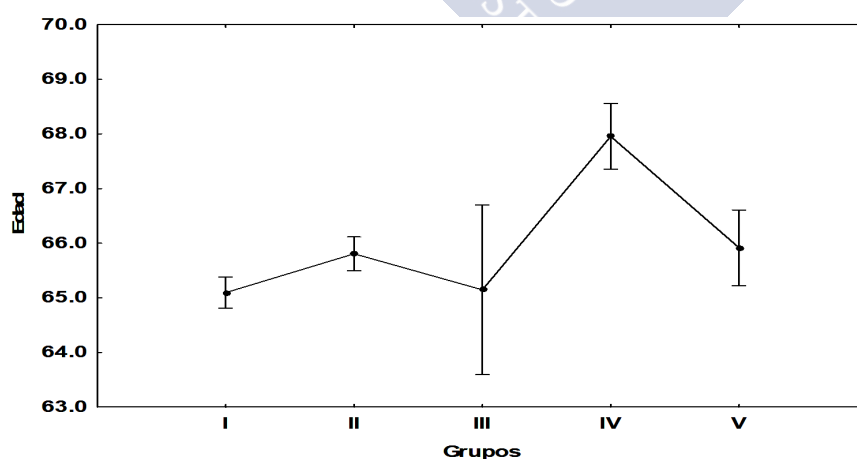


Figura 98.

Grupo I: 5533 pacientes
Grupo II: 4695 pacientes
Grupo III: 184 pacientes
Grupo IV: 1237 pacientes
Grupo V: 928 pacientes

MORTALIDAD SEGÚN LAS INTERVENCIONES A LOS QUE FUERON SOMETIDOS.

Cuando analizamos el grupo V (n=928), vemos que un 43% (N=401) sólo hicieron coronariografía. El 36% fueron realizados ICP - balón (N=335), y un 21% (N=192) fueron tratados con ICP e implante de stent.

En la figura presentada a continuación (fig. 99) vemos la supervivencia de estos subgrupos según las intervenciones a los que fueron sometidos; la curva azul representa al 43% que realizaron sólo coronariografía. La supervivencia fue a 1 año fue de 90%, al cabo de 5 años de 71% y al cabo de 10 años de 54%. La curva de color rojo representa a los pacientes del subgrupo que fueron sometidos a ICP con balón (N=335); siendo la supervivencia al cabo de 1 año de 91%, al cabo de 5 años de 72% y al cabo de 10 años de 58%.

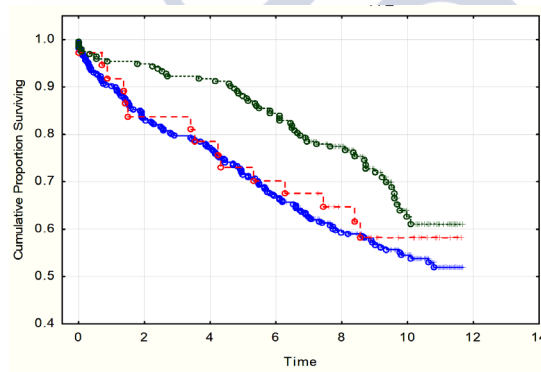


Figura 99.

Logrank: $P=0,00051$

Verde: ICP con implante de stent

Azul: sólo coronariografía

Rojo: ICP con balón

La curva de color verde representa a los pacientes del subgrupo que fueron sometidos a ICP con *stent* (N=192); siendo la supervivencia al cabo de 1 año de 96%, al cabo de 5 años de 87% y al cabo de 10 años de 61%. La mayor supervivencia del grupo de ICP-stent tiene significación estadística frente a coronariografía y ICP-balón del ICP: $P<0,001$.

Los resultados de mortalidad y supervivencia según estas intervenciones presentan una mayor mortalidad para los que realizaron angiografía sólo (azul); en segundo lugar una mortalidad algo menor en el grupo que realizaron ICP con balón (rojo) y la menor tasa de mortalidad para el grupo que realizaron ICP con implantación de stent (verde).

Tabla VIII.
Tabla descriptiva del grupo V:

	Hombres (n=701)	Mujeres (n=227)	Total (n=928)
VARIABLES			
Edad (años)			
N	701	227	928
Media	65,9	65,9	65,9
DS	10,5	11,9	10,9
Mediana	67	68	67
R	22 - 88	30 - 86	22 - 88
Estatura (cm)			
N	129	45	174
Media	177,0	161,5	173,0
DS	7,4	6,8	10,0
Mediana	177	162,666667	173,5
R	141 - 193	145 - 173	141 - 193
Peso (kg)			
N	134	47	181
Media	84,5	71,1	81,0
DS	12,0	12,4	13,4
Mediana	84	70	81
R	64 - 122	53 - 106	53 - 122
IMC (kg/m2)			
N	129	45	174
Media	27,0	27,3	27,1
DS	3,6	5,1	4,0
Mediana	26,8	26,0	26,5
R	20.0 - 41.1	21.0 - 46.8	20.0 - 46.8
S.C. (m2)			
N	129	45	174
Media	2,02	1,75	1,95
DS	0,16	0,15	0,20
Mediana	2,01	1,72	1,96
R	1.7 - 2.4	1.5 - 2.1	1.5 - 2.4
Obesidad			
IMC≤30	105 (81%)	33 (73%)	138 (79%)
IMC>30	24 (19%)	12 (27%)	36 (21%)
Total	129	45	174
Tabaquismo			
No fumadores	98 (39%)	49 (67%)	147 (45%)
Fumadores	154 (61%)	24 (33%)	178 (55%)
Total	252	73	325
Síntomas clínicos			
I,II	485 (69%)	167 (74%)	652 (70%)
III,IV	216 (31%)	60 (26%)	276 (30%)
Total	701	227	928
Hipertensión			
No	146 (52%)	33 (43%)	179 (50%)
Si	136 (48%)	44 (57%)	180 (50%)
Total	282	77	359

	Hombres (n=701)	Mujeres (n=227)	Total (n=928)
Infarto de Miocardio previo			
No	556 (79%)	201 (89%)	757 (82%)
Si	145 (21%)	26 (11%)	171 (18%)
Total	701	227	928
Diabetes			
No diabetes	633 (90%)	211 (93%)	844 (91%)
No insulina	48 (6.8%)	9 (4.0%)	57 (6.1%)
Si insulina	20 (2.9%)	7 (3.1%)	27 (2.9%)
Total	701	227	928
Muerte cardiovascular			
No fallecidos	543 (77%)	187 (82%)	730 (79%)
Fallecidos	158 (22.5%)	40 (17.6%)	198 (21.3%)
Total	701	227	928
Mortalidad cualquier causa			
No fallecidos	451 (64%)	147 (65%)	598 (64%)
Fallecidos	250 (36%)	80 (35%)	330 (36%)
Total	701	227	928

5.2. Número de coronariografías e ICP realizadas.

5.2.1. Número de coronariografías realizadas en cada grupo

En la tabla IX se presenta el resultado del análisis del número de angiografías para cada uno de los grupos.

Vemos en primer lugar el **grupo I** correspondiente a los 5533 pacientes a los que en al menos una ocasión se les realizó una coronariografía. De éstos, 291 pacientes (5,3%) realizaron una segunda coronariografía y 29 pacientes (0,5%) hicieron una tercera. A seis pacientes (0,1%) se les realizó cuatro coronariografías, y a 4 pacientes (0,7‰) hasta cinco coronariografías. Finalmente, a un sólo paciente (0,2‰) se le realizaron hasta seis coronariografías.

En el **grupo II** los 4695 pacientes fueron objeto de coronariografía con al menos una intervención coronaria, de los cuales a 1052 (22%) se les realizó una segunda coronariografía y a 277 (5,9%) una tercera. A 77 (1,6%) y 27 (0,6%) pacientes de este grupo se les realizaron cuatro y cinco coronariografías respectivamente. Finalmente fueron 9 y 3 pacientes (1,9‰ y 0,6‰), a los que se les realizarón seis y siete coronariografías, respectivamente.

En el **grupo III** vemos que de los 184 pacientes del grupo, a 62 (34%) se les hizo una segunda coronariografía mientras que a 32 (17%) se les hizo tres coronariografías. A 16 pacientes (8,7%) se les realizaron cuatro coronariografías, y a 7 (3,8%) pacientes, cinco. De este grupo destacan también los dos pacientes (1,1%) a los que realizaron siete coronariografías así como al único paciente de éste grupo (0,5%) que fue sometido a ocho coronariografías.

En el **grupo IV** todos los 1237 pacientes fueron sometidos a una coronariografía, siendo 63 (5%) los pacientes a los que se les realizó una segunda coronariografía, 13 pacientes (1%)

hicieron tres coronariografías, siendo 5 (0,4%) y 3 (0,2%) pacientes los que fueron sometidos a cuatro y cinco coronariografías respectivamente.

En el **grupo V** vemos que a todos los 928 pacientes se les realizó una coronariografía, siendo 114 (12%) a los que se les realizó una segunda coronariografía. 54 pacientes (5,8%) hicieron tres coronariografías, siendo 27 (3,1%) y 11 (1,2%) pacientes los que fueron sometidos a cuatro y cinco coronariografías, respectivamente. Constan además 4 pacientes (0,4%) a los que se les hizo seis coronariografías, así como 7 (0,7%) que hicieron siete. Finalmente hubo un paciente (0,1%) que fue sometido a 8 coronariografías.

La figura 100 expresa el número de pacientes en escala logarítmica.

Número de coronariografías (1-8) realizadas en grupos I-V

	1	2	3	4	5	6	7	8
Grupo I	5533	291	29	6	4	1	0	0
Grupo II	4695	1052	277	77	27	9	3	0
Grupo III	184	62	32	16	7	0	2	1
Grupo IV	1237	63	13	5	3	0	0	0
Grupo V	928	114	54	27	11	4	7	1
Todos	12577	1582	405	131	52	14	12	2

Tabla IX.

Número de coronariografías (1-8) realizadas en grupos I-V

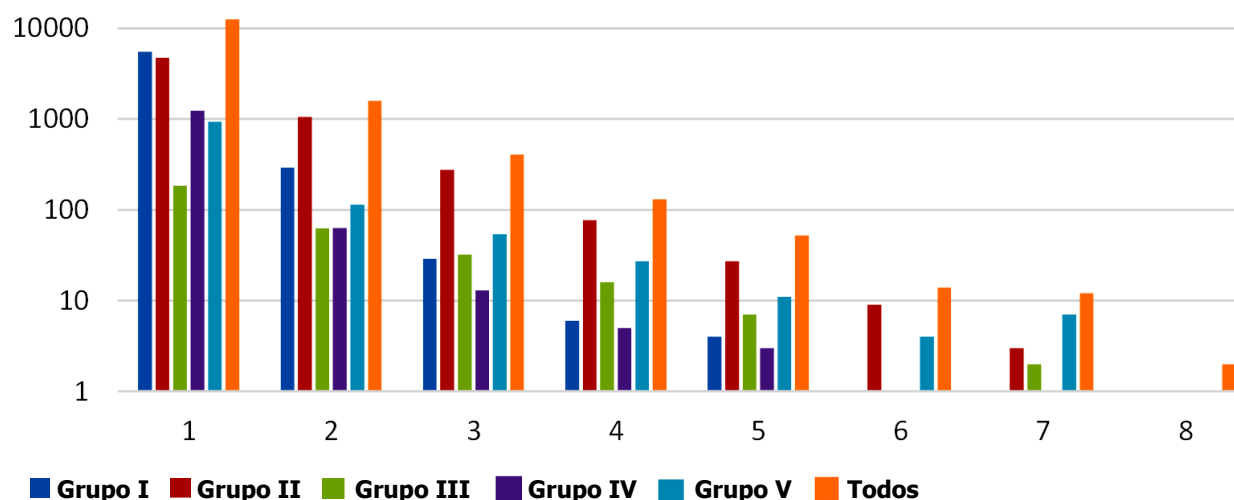


Figura 100.

5.2.2. Número de coronariografías realizadas con respecto al sexo

En cuanto al número angiografías coronarias que se realizaron en los pacientes de la muestra se constata que fueron 17924 angiografías sobre un total de 12.577 pacientes, de los cuales 3912 eran mujeres y 8665 eran hombres, es decir 31% y 69%, respectivamente. Al 13% de los hombres (1144) se les realizó dos coronariografías, frente al 11% de las mujeres (438). Al 3,6% de los hombres (314) se les realizó tres coronariografías, frente al 2,3% de las mujeres (91). Al 1,1% de los hombres (100) se les llegó a realizar cuatro coronariografías, frente al 0,8% de las mujeres (31). A tan sólo el 0,4% de los hombres (37) y al 0,4% de las mujeres (15) se les llegó a realizar hasta 5 angiografías. Al 1,3‰ de los hombres (11) así como al 0,8‰ de las mujeres (3) se les llegó a realizar hasta seis coronariografías. Al 1‰ de los hombres (9) así como al 0,8‰ de las mujeres (3) se les llegó a realizar hasta siete coronariografías. Finalmente al 0,2 ‰ de los hombres (2) se les llegó a realizar ocho coronariografías, no habiendo ninguna mujer con esta cantidad de exploraciones.

Nº de Coronariografías/paciente	Mujeres	Hombres	Total
1	3912	8665	12577
2	438	1144	1582
3	91	314	405
4	31	100	131
5	15	37	52
6	3	11	14
7	3	9	12
8	0	2	2

Tabla X.

A continuación se representa un diagrama de barras que permite ver cuantos pacientes volvieron a repetir la angiografía coronaria, siendo el máximo de hasta ocho angiografías en el mismo paciente. El número de pacientes se expresa en escala logarítmica en la figura 101.

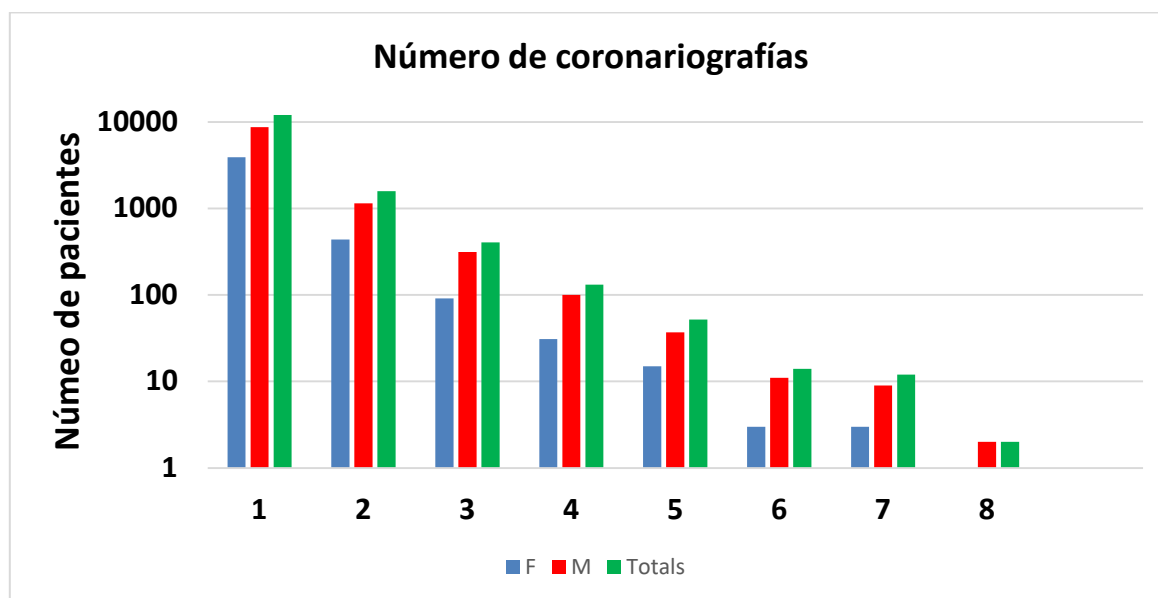


Figura 101.

■ Mujeres.
■ Hombres.
■ Mujeres y hombres

5.2.3. Número de ICP realizadas con respecto al número de angiografías coronarias

En las tablas XI A y B se representa la distribución de los pacientes según el número de angiografías e ICP realizadas en la muestra global (12577 pacientes). En la figura 102 se representa la distribución en escala logarítmica.

En la tabla XI-A vemos que a todos los 12577 pacientes (100 % de la muestra global) se les realizó por lo menos una coronariografia. De estos, a 7171 (57%) no se les sometio a ICP, mientras que a 4632 (37%) se les hizo ICP con implante de stent y a 774 (6%) se les sometió a ICP con balón sin implante de stent.

De los 1582 (12,6%) pacientes a los que se les realizaron dos coronariografías, se les hizo ICP con implante de stent a 1078 (68%) y a 123 pacientes (8%) se les realizó ICP con balón sin implante de stent. En los 381 restantes (24%) no se llevo a cabo ningun otro procedimiento. De los 405 (3,2%) pacientes en los que se realizaron tres coronariografías, en 330 (81%) de los pacientes se realizó ICP con implante de stent y en 33 (8%) se realizó ICP con balón sin implante de stent. En los 42 restantes (10%) no se llevo a cabo ningun otro procedimiento.

De los 131 (1%) pacientes en los que se realizaron cuatro coronariografías, en 105 (80%) de los pacientes se realizó ICP con implante de stent y en 15 (11,4%) se realizó ICP con balón sin implante de stent. En los 11 restantes (8,3%) no se llevo a cabo ningun otro procedimiento. De los 52 (0,4%) pacientes en que se realizaron cinco coronariografías, en 45 (86%) de los pacientes se realizó ICP con implante de stent. En los siete restantes no se llevo a cabo ningun otro procedimiento. De los 14 (0,1%) pacientes en los que se realizaron seis coronariografías, se realizó ICP con implante de stent en 13 (93%) de los pacientes. En un paciente (7%) no se llevo a cabo ningun otro procedimiento. De los 12 (0,1%) pacientes en que se realizaron siete coronariografías, en todos se realizó ICP con implante de stent. A los dos pacientes sometidos a ocho coronariografías, se les implantó un stent.

Nº de Angiografías	1	2	3	4	5	6	7	8
No ICP	7171	381	42	11	7	1	0	0
ICP- Balón	774	123	33	15	0	0	0	0
ICP-Stent	4632	1078	330	105	45	13	12	2
Suma	12577	1582	405	131	52	14	12	2

Tabla XI -A.

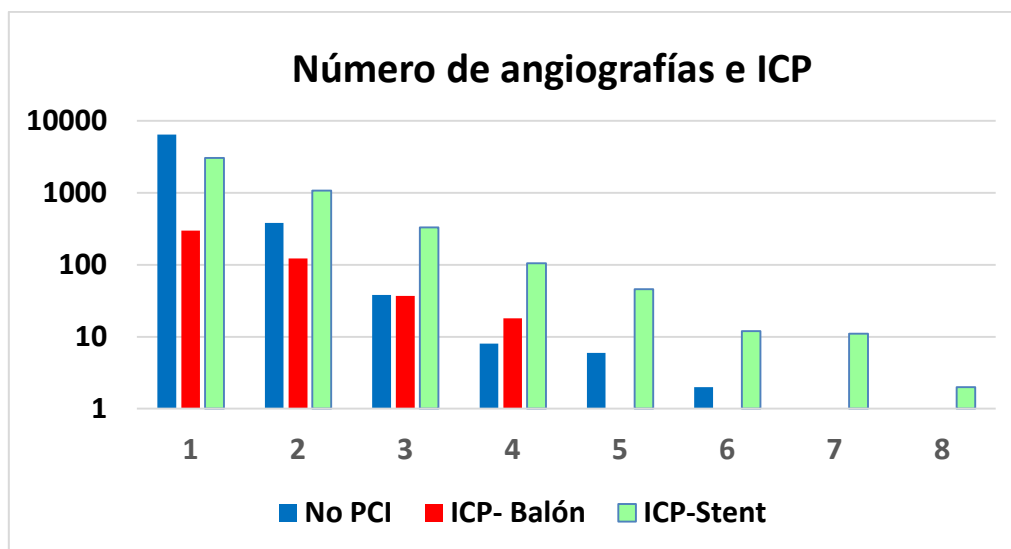


Figura 102.

5.2.4. Número de ICP realizadas en los cinco grupos del seguimiento

En el grupo I (N=5533) todos realizaron coronariografía. En el grupo II (N=4695) todos realizaron ICP, siendo 4309 (92%) los que recibieron implante de stent y 386 (8%) los pacientes que recibieron ICP con balón. En el grupo III (n=184) fueron 131 (71%) los que recibieron implante de stent y 53 (29%) los que recibieron ICP con balón. En el grupo IV (n=1237) fueron 1206 (97,5%) los que sólo realizaron coronariografía antes de ser sometidos a revascularización quirúrgica, mientras que 28 pacientes (2%) realizaron ICP con implante de stent despues de la cirugia y 3 (0,5%) recibieron ICP con balón despues de la cirugía. En el grupo V hubo 401 pacientes (43,2%) sometidos únicamente a coronariografía mientras que 192 (20,7%) pacientes recibieron ICP con implante de stent y 335 pacientes (36,1%) recibieron ICP con balón (Tabla XI-B).

	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III	GRUPO IV	GRUPO V	Total
No ICP	5533	0	0	1206	401	7140
ICP - Balón	0	386	53	3	335	777
ICP - Stent	0	4309	131	28	192	4660
Todos	5533	4695	184	1237	928	12577

Tabla XI –B.

5.3. Lesiones coronarias

5.3.1. Lesiones coronarias en los grupos del seguimiento

En la tabla XII se presenta el análisis de los pacientes de la muestra global según presentan ateromatosis coronaria leve o moderada; lesión de uno o dos vasos coronarios; lesión de tres o mas vasos afectados. Se contempla además la lesión del tronco comun de la arteria coronaria izquierda (TCI) con o sin afectación de otras arterias coronarias. En la figura 103 se presentan los resultados en escala logarítmica.

La **muestra global** comprende los 12577 pacientes del seguimiento, de los cuales 4886 (38%) presentaban ateromatosis coronaria leve o moderada. 5687 (45,2%) pacientes tenían lesión de una o dos coronarias, mientras que 1571 (12,5%) presentaban enfermedad coronaria trivascular o multivaso. 433 (3,4%) pacientes presentaban afectación del TCI con o sin otra lesion coronaria.

En el **grupo I** (N=5533) hubo 4485 (81,1%) que presentaban ateromatosis coronaria leve o moderada mientras que 1048 pacientes (18,9%) tenían lesión de una o dos coronarias.

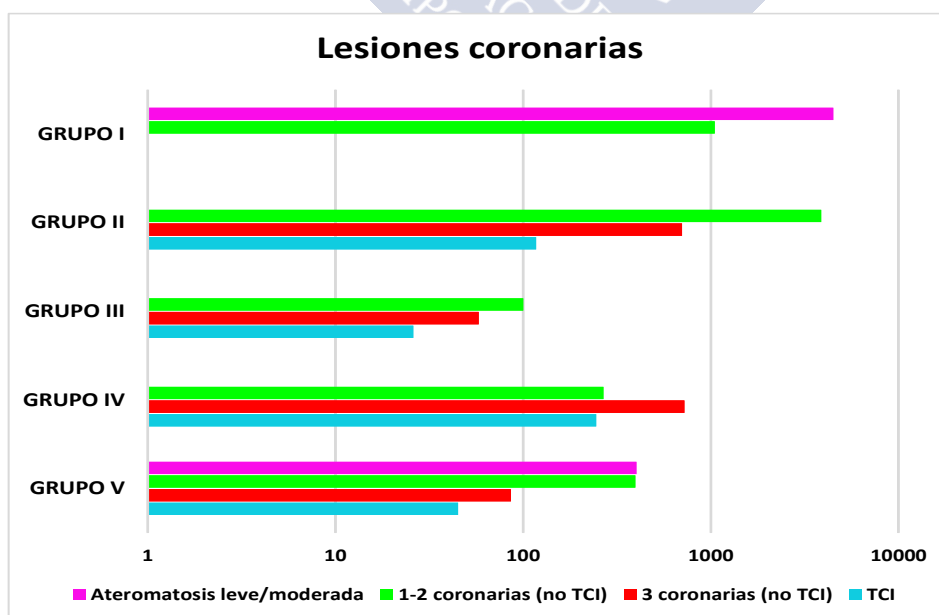
En el **grupo II** (N=4695) hubo 3875 pacientes (82,5%) que presentaban lesión de una o dos coronarias, mientras que 703 (15%) pacientes presentaban enfermedad coronaria trivascular o multivaso. 117 (2,5%) pacientes presentaban afectación del TCI con o sin otra lesion coronaria.

En el **grupo III** (N=184) hubo 100 pacientes (54,4%) que presentaban una coronariografía con lesión de una o dos coronarias, mientras que 58 (31,5%) presentaban enfermedad coronaria trivascular o multivaso. 26 (14,1%) pacientes presentaban afectación del TCI con o sin otra lesión coronaria.

En el **grupo IV** (N=1237) hubo 268 pacientes (21,7%) que presentaban lesión de una o dos coronarias, mientras que 724 (58,5%) pacientes tenían enfermedad coronaria trivascular o multivascular. 245 (19,8%) pacientes presentaban afectación del TCI con o sin otra lesión coronaria.

En el **grupo V** (N=928) hubo 401 (43,2%) que presentaban una coronariografía con ateromatosis coronaria leve o moderada. 396 pacientes (42,7%) tenían lesión de una o dos coronarias, mientras que 86 (9,3%) presentaban enfermedad coronaria trivascular o multivascular. 45 (4,8%) pacientes tenían afectación del TCI con o sin otra lesión coronaria.

Lesiones Coronarias	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III	GRUPO IV	GRUPO V	Total
Tronco Izquierdo (TCI)	0	117	26	245	45	433
3 o mas coronarias (no TCI)	0	703	58	724	86	1571
1-2 coronarias (no TCI)	1048	3875	100	268	396	5687
Ateromatosis leve/moderada	4485	0	0	0	401	4886
Todos los grupos	5533	4695	184	1237	928	12577

Tabla XII

Fig. 103

5.3.2. Supervivencia y mortalidad según grado de lesión coronaria

Muestra Global: A continuación vemos representadas las curvas de supervivencia y mortalidad de la muestra global según grado de lesión coronaria en los siguientes grupos: pacientes con ateromatosis leve o moderada pero sin llegar a comprometer el 70% de la luz del vaso (color azul); pacientes con afectación ateromatosa significativa (>70% de la luz del vaso) en 1-2 vasos coronarios (color rojo) y finalmente al grupo con afectación del tronco común izquierdo (TCI) y/o afectación coronaria trivascular (color verde).

En la figura 104 se representan las curvas de supervivencia (mortalidad por cualquier causa) según grado de lesión coronaria. Vemos que para los pacientes con ateromatosis leve o moderada (color azul), la supervivencia al cabo de 1 año es de 95%, al cabo de 5 años de 87%, y al cabo de 10 años de 76%.

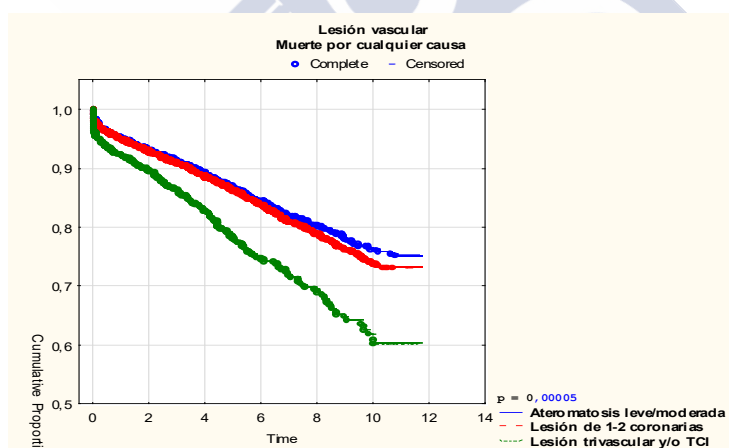


Figura 104. Muerte por cualquier causa Azul: Ateromatosis leve/moderada. Rojo: Lesión de 1-2 coronarias Verde: Lesión trivascular y/o TCI

Para los pacientes con ateromatosis significativa en 1-2 vasos coronarios (color rojo), la supervivencia al cabo de 1 año es de 96%, al cabo de 5 años de 87%, y al cabo de 10 años de 73%. Finalmente tenemos para el grupo de los pacientes con enfermedad trivascular y/o

afectación del TCI la supervivencia al cabo de 1 año de 93%, al cabo de 5 años de 77%, y al cabo de 10 años de 60% (color verde).

Tomando como referencia el grupo con ateromatosis leve/moderada, el grupo con lesión en 1-2 coronarias presenta $p < 0,001$; el grupo con lesión trivascular y/o TCI presenta $p < 0,001$.

En la figura 105 se representan las curvas de supervivencia y mortalidad por causa cardiovascular según grado de lesión coronaria. Vemos que para los pacientes con ateromatosis leve o moderada (color azul), la supervivencia al cabo de 1 año es de 97%, al cabo de 5 años de 92,5%, y al cabo de 10 años de 87%. Para los pacientes con ateromatosis significativa en 1-2 vasos coronarios, la mortalidad al cabo de 1 año es de 96%, al cabo de 5 años de 92%, y al cabo de 10 años de 84%. Finalmente tenemos para el grupo de los pacientes con enfermedad trivascular o afectación del tronco TCI la mortalidad al cabo de 1 año de 93,5%, al cabo de 5 años de 85%, y al cabo de 10 años de 70%. Tomando como referencia el grupo con ateromatosis leve/moderada, el grupo con lesión en 1-2 coronarias presenta $p < 0,001$; el grupo con lesión trivascular y/o TCI presenta $p < 0,001$.

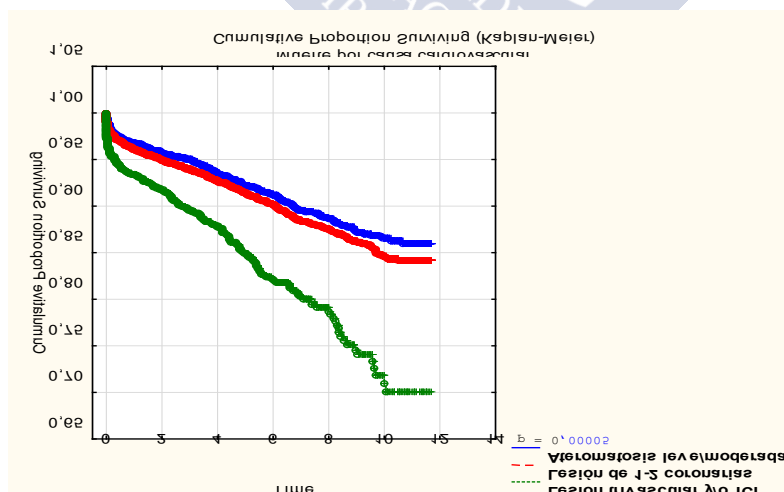
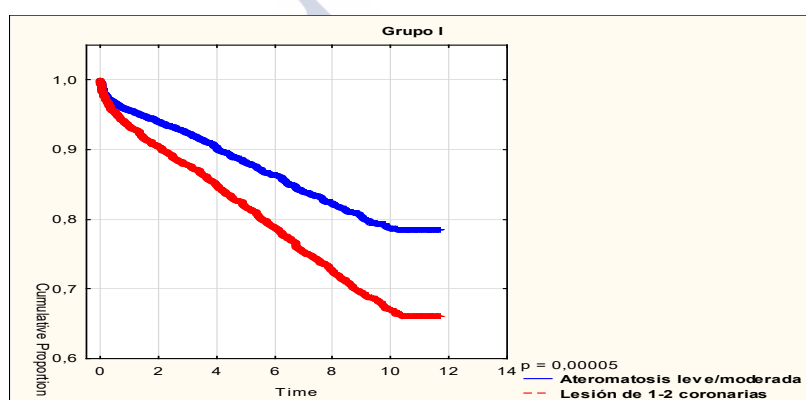


Figura 105. Muerte por causa cardiovascular. Azul: Ateromatosis leve/moderada
Rojo: Lesión de 1-2 coronarias Verde: Lesión trivascular y/o TCI

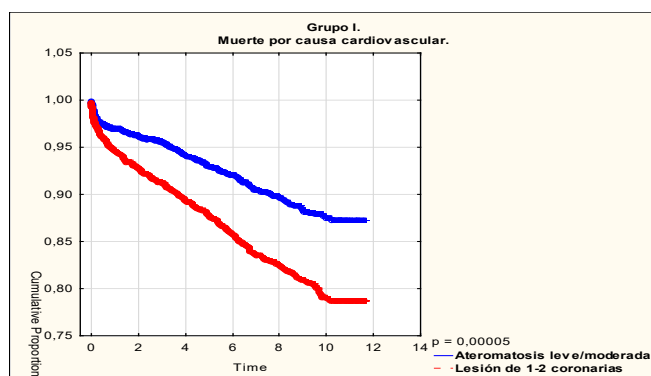
Grupo I

En la figura 106 se representan las curvas de supervivencia (mortalidad por cualquier causa) según grado de lesión coronaria para el grupo I que sólo realizó coronariografía. Para los pacientes con ateromatosis leve o moderada, la supervivencia al cabo de 1 año es de 96%, al cabo de 5 años de 88%, y al cabo de 10 años de 79%. Para los pacientes con ateromatosis significativa en 1-2 vasos coronarios, la supervivencia al cabo de 1 año es de 93,5%, al cabo de 5 años de 87%, y al cabo de 10 años de 67%. $p < 0,001$;



**Figura 106. Muerte por cualquier causa. Azul: Ateromatosis leve/moderada
Rojo: Lesión de 1-2 coronarias**

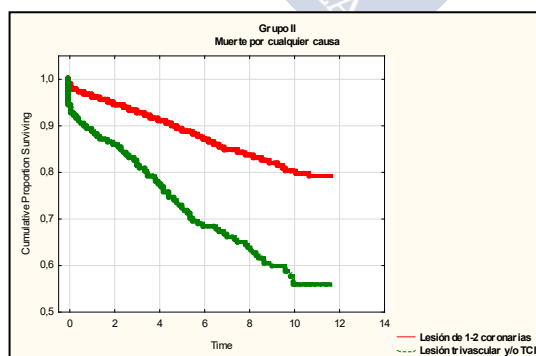
En cuanto a la mortalidad por causa cardiovascular vemos representada en la figura 107 las curvas de supervivencia según grado de lesión coronaria para el mismo grupo. Para los pacientes con ateromatosis leve o moderada, la supervivencia al cabo de 1 año es de 97%, al cabo de 5 años de 93,5%, y al cabo de 10 años de 87,5%. Para los pacientes con ateromatosis significativa en 1-2 vasos coronarios, la supervivencia al cabo de 1 año es de 95%, al cabo de 5 años de 87%, y al cabo de 10 años de 78,5%. $p < 0,001$.



**Figura 107. Muerte por causa cardiovascular. Azul: Ateromatosis leve/moderada
Rojo: Lesión de 1-2 coronarias**

Grupo II

En la figura 108 se representan las curvas de supervivencia (mortalidad por cualquier causa) para el grupo II según grado de lesión coronaria. Vemos que para los pacientes con lesión de 1-2 coronarias, la supervivencia a 1 año es de 96%, a 5 años de 89%, y a 10 años de 80%. Para los pacientes con ateromatosis significativa trivascular y/o en el TCI, la supervivencia a 1 año es de 88%, a 5 años de 73%, y al cabo de 10 años de 55%; $p = 0.00005$.



**Figura 108. Muerte por cualquier causa. Rojo: Lesión de 1-2 coronarias
Verde: Lesión trivascular y/o TCI**

En cuanto a la mortalidad por causa cardiovascular se representa en la figura 109 las curvas de supervivencia según grado de lesión coronaria. Los pacientes con ateromatosis significativa en 1-2 vasos coronarios presentan una supervivencia al cabo de 1 año de 97%, a los 5 de 93% y a los 10 años de 89%. Para los pacientes con significativa trivascular y/o en el TCI, la supervivencia a 1 año es de 90,5%, al cabo de 5 años de 81%, y al cabo de 10 años de 66%; $p=0,00005$.

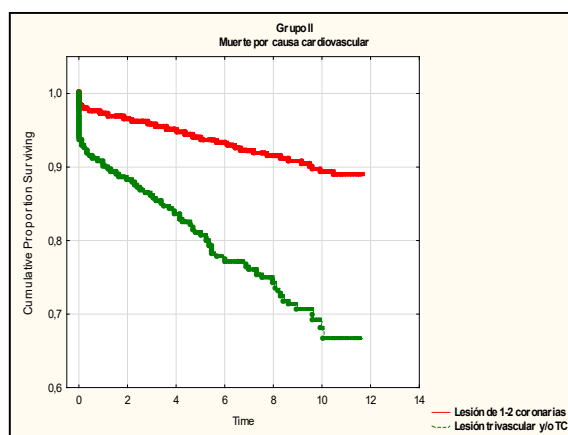


Figura 109. Muerte por causa cardiovascular. Rojo: Lesión de 1-2 coronarias Verde: Lesión trivascular y/o TCI

Grupo III

En la figura 110 se representa la supervivencia (mortalidad por cualquier causa) de los pacientes con ateromatosis significativa en 1-2 vasos coronarios así como trivascular y/o lesión del TCI. Dicha supervivencia es para los primeros de 97%, 93% y 89% al cabo de 1, 2,5 y 5 años, respectivamente. Para el grupo de los pacientes con enfermedad trivascular / afectación del TCI tenemos una supervivencia de 95%, 90% y 88% a los 1, 2,5 y 5 años, respectivamente ($p= ns$).

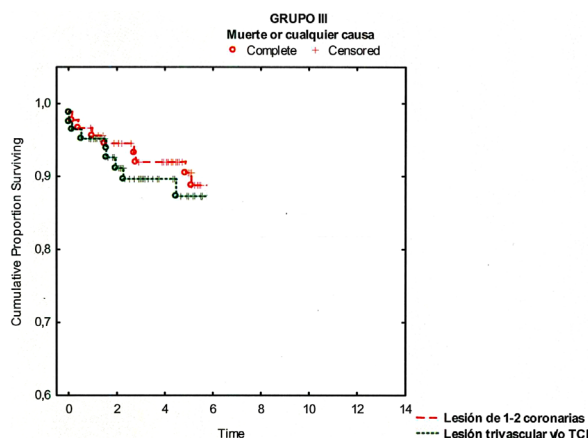


Figura 110. Muerte por cualquier causa. Rojo: Lesión de 1-2 coronarias Verde: Lesión trivascular y/o TCI

En la figura 111 se representa la supervivencia (mortalidad por causa cardiovascular) de este grupo, supervivencia que para el grupo con lesión de 1-2 vasos coronarios es de 97,5%, 96,5% y 92% al cabo de 1, 2,5 y 5 años, respectivamente. Para el grupo de enfermos trivasculares y/o enfermedad del TCI la supervivencia es de 96,5%, 92% y 89,5% a 1, 2,5 y 5 años, respectivamente ($p=n.s.$).

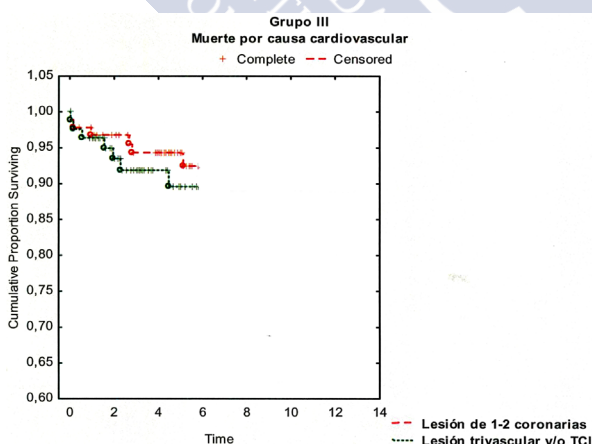


Figura 111. Muerte por causa cardiovascular. Rojo: Lesión de 1-2 coronarias Verde: Lesión trivascular y/o TCI

Grupo IV

En la figura 112 se representa la supervivencia (mortalidad por cualquier causa) de los pacientes con lesión en 1-2 vasos coronarios así como trivascular y/o lesión del TCI. La supervivencia de los pacientes con lesión en 1-2 coronarias es a 1 año de 95%, a 2,5 años de 92,5% y a 5 años de 90%. Los pacientes con enfermedad trivascular y/o afectación del TCI presentan una supervivencia a 1 año de 96,5%, al cabo de 2,5 años de 91%, y al cabo de 5 años de 84,5% ($p<0,05$).

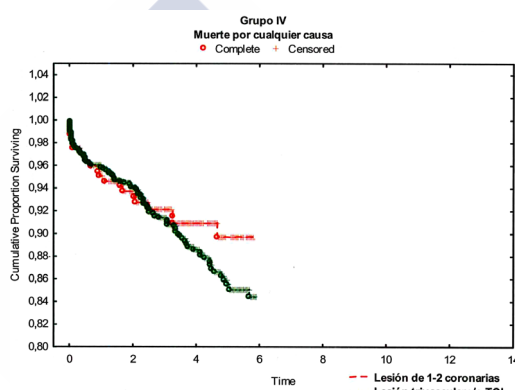


Figura 112. Muerte por cualquier causa. Rojo: Lesión de 1-2 coronarias Verde: Lesión trivascular y/o TCI

En la figura 113 se representa la supervivencia (mortalidad por causa cardiovascular) de este grupo, supervivencia que para para los enfermos de 1-2 vasos coronarias es de 97%, 96% y 94% al cabo de 1, 2,5 y 5 años, respectivamente.

El grupo de los pacientes con enfermedad trivascular y/o afectación del TCI presentan una supervivencia al cabo de 1 año de 96,5%, al cabo de 2,5 años de 95%, y al cabo de 5 años de 90% ($p<0,05$).

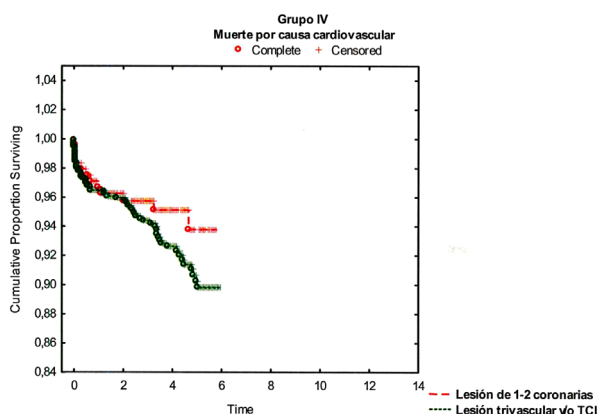


Figura 113. Muerte por causa cardiovascular. Rojo: Lesión de 1-2 coronarias Verde: Lesión trivascular y/o TCI

Grupo V

En la figura 114 se representan las curvas de supervivencia (mortalidad por cualquier causa) según grado de lesión coronaria para el grupo V. Vemos que para los pacientes con ateromatosis leve o moderada la supervivencia al cabo de 1 año es de 90%, al cabo de 5 años de 70%, y al cabo de 10 años de 55%. Para los pacientes con lesión en 1-2 vasos coronarios, la supervivencia al cabo de 1 año es de 95%, al cabo de 5 años de 88%, y al cabo de 10 años de 64%. Finalmente tenemos para el grupo de los pacientes con enfermedad trivascular o afectación del TCI la supervivencia al cabo de 1 año es de 91%, al cabo de 5 años de 75%, y al cabo de 10 años de 51,5%. Tomando el subgrupo de 1-2 coronarias como referencia tenemos $p = 0,00107$.

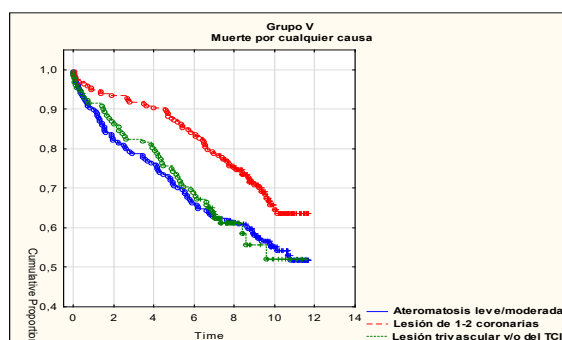


Figura 114. Muerte por cualquier causa. Azul: Ateromatosis leve/moderada. Rojo: Lesión de 1-2 coronarias. Verde: Lesión trivascular y/o TCI.

En cuanto a la mortalidad por causa cardiovascular se representa en la figura 115 las curvas de supervivencia según grado de lesión coronaria. Los pacientes con ateromatosis leve o moderada presentan una supervivencia de 94%, 84% y 76% al cabo de 1, 5 y 10 años, respectivamente. Los pacientes con lesión de 1-2 vasos coronarios presentan una supervivencia a 1 año de 96%, al cabo de 5 años de 90%, y al cabo de 10 años de 75%. Finalmente tenemos para el grupo de los pacientes con enfermedad trivascular o lesión del TCI una supervivencia de 91%, 80% y 60% al cabo de 1, 5 y 10 años, respectivamente ($p=0,02665$)

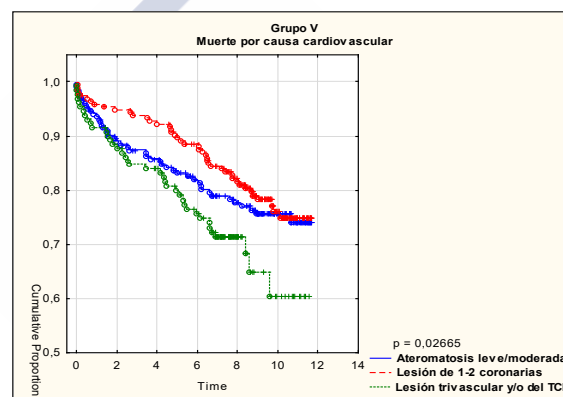


Figura 115. Muerte por causa cardiovascular. Azul: Ateromatosis leve/moderada. Rojo: Lesión de 1-2 coronarias. Verde: Lesión trivascular y/o TCI.

5.4. Resultado del análisis de los stent

Con el objeto de analizar los stent se estudió en los diferentes grupos de la muestra la distribución de estos según fueran convencionales o farmacoactivos. Solo fueron incluidos aquellos pacientes cuyo tipo de stent implantado se ha podido identificar como BMS o DES o de ambos tipos (Tabla XIII). Los que recibieron uno o mas stents sin identificar fueron excluidos.

5.4.1. Categorías de ICP / stent por grupos

		A	B	C	D	E	Totales
Grupo II	no stent	0	386	0	0	0	386
	BMS	0	0	1745	69	0	1814
	DES	0	0	1114	54	0	1168
	BMS y DES	0	0	0	0	153	153
	Total	0	386	2859	123	153	3521
Grupo III	no stent	0	53	0	0	0	53
	BMS	0	0	47	3	0	50
	DES	0	0	19	5	0	24
	BMS y DES	0	0	0	0	13	13
	Total	0	53	66	8	13	140
Grupo IV	no stent	1206	3	0	0	0	1209
	BMS	0	0	6	0	0	6
	DES	0	0	7	2	0	9
	BMS y DES	0	0	0	0	1	1
	Total	1206	3	13	2	1	1225
Grupo V	no stent	401	335	0	0	0	736
	BMS	0	0	87	9	0	96
	DES	0	0	20	4	0	24
	BMS y DES	0	0	0	0	15	15
	Total	401	335	107	13	15	871

A. No ICP (sólo coronariografía)

B. ICP con balón sin implante de stent

C. Una ICP con implante de stent de una sola clase (DES o BMS)

D. Varias ICP en los que sólo se han empleado stents de una misma clase (DES o BMS)

E. Una sesión de ICP con implante de stents de ambas clases (DES y BMS)

Tabla XIII.

Grupo I. Este grupo comprende a los 5533 pacientes que sólo realizaron coronariografía por lo que no han sido incluídos en la tabla precedente.

Grupo II. Este grupo comprende a 4695 pacientes únicamente sometidos a ICP. En 1174 pacientes (25%), se implantaron stents cuya categoría (BMS o DES) no hemos podido confirmar. De los 3521 pacientes restantes, en 386 (11%) se realizaron ICP con balón sin implante de stent, siendo 1745 (49,6%) los pacientes que en una sesión de ICP recibieron implante de un sólo stent BMS. Sesenta y nueve (1,9%) fueron sometidos a varias sesiones de ICP en los que en cada intervención se ha implantado un stent BMS. En 1114 pacientes (31,5%) se llevo a cabo el implante de un sólo stent DES. En 54 pacientes (1,5%) se realizaron varias sesiones de ICP en los que en cada intervención se ha implantado un stent DES. En los 153 pacientes restantes (4,5%) se realizó implante de stents de ambos tipos (DES y BMS) en la misma sesión.

Grupo III. Este grupo comprende a 184 pacientes que tras ICP fueron sometidos a cirugía de revascularización coronaria (CABG). De éste grupo, 44 pacientes (24%) recibieron stents cuya categoría (BMS o DES) no hemos podido confirmar. De los 140 pacientes restantes, en 53 (38%) se realizaron ICP con balón sin implante de stent, en 47 pacientes (33,5%) se implantó un sólo stent BMS. Tres pacientes (1,4%) fueron sometidos a varias sesiones de ICP en los que en cada intervención se ha implantado un stent BMS. Diecinueve pacientes (14%) realizaron una sesión de ICP con implante de un sólo stent tipo DES, mientras que 5 pacientes (3,5%) fueron objeto de varias sesiones de ICP en los que en cada intervención se ha implantado un stent DES. En 13 pacientes (9%) se realizó implante de stents de ambos tipos (DES y BMS) en la misma sesión.

Grupo IV. Este grupo comprende a 1237 pacientes que fueron sometidos a cirugía de revascularización coronaria (CABG). De estos, 31 pacientes (2,5%) recibieron ICP despues de la revascularización quirurgica. De estos 31 pacientes, en 3 (9,7%) se realizaron ICP con

balón. En 12 pacientes (42,8%) se realizó ICP con implante de stent cuya categoría (BMS o DES) no hemos podido confirmar. Seis pacientes (21,4%) recibieron una sesión de ICP con implante de un sólo stent BMS, mientras que en 7 pacientes (25%) se realizó una sesión de ICP con implante de un sólo stent tipo DES. Dos pacientes (7,2%) de este grupo fueron objeto de varias sesiones de ICP en los que en cada intervención se ha implantado un stent DES, mientras que en un paciente (3,6%) se realizó implante de stents de ambos tipos (DES y BMS) en la misma sesión.

En 16 de los 31 pacientes (61,5%) se realizó ICP con implante de stent en arterias nativas; en 8 casos (30,7%) se realizó ICP con stent en injertos venosos y en 2 casos (7,7%) ICP con stent en la arteria mamaria izquierda. La media del tiempo desde la revascularización quirúrgica hasta la ICP fue de 0,99 años (mediana 0,41; SD 1,09).

Grupo V. Este grupo comprende a los 928 pacientes de los cuales se ignora si fueron sometidos a cirugía de revascularización coronaria (CABG) antes de 2005. En 57 pacientes (6%), se implantaron stents cuya categoría (BMS o DES) no hemos podido confirmar. De los 871 pacientes restantes, en 335 (38,5%) se realizaron ICP con balón sin implante de stent. Ochenta y siete pacientes (10%) recibieron en una sesión de ICP, implante de un sólo stent BMS y 9 pacientes (1%) fueron sometidos a varias sesiones de ICP en los que en cada intervención se ha implantado un stent BMS. Veinte pacientes (2,5%) realizaron una sesión de ICP con implante de un sólo stent tipo DES, mientras que 4 pacientes (0,5%) fueron objeto de varias sesiones de ICP en los que en cada intervención se ha implantado un stent DES. En 15 pacientes (1,7%) se realizó implante de stents de ambos tipos (DES y BMS) en la misma sesión.

SUPERVIVENCIA SEGÚN CATEGORÍAS DE ICP Y STENT POR GRUPOS.

Presentamos en la figura 116 la supervivencia con mortalidad por cualquier causa en función de las categorías A-E (enunciadas en la tabla XIII), de los pacientes del Grupo II. Para cada paciente el seguimiento se ha realizado hasta la muerte, hasta el final del seguimiento o hasta una eventual revascularización quirúrgica.

En el subgrupo B la supervivencia a un año es de 91%, a 5 años de 81% y a 10 años de 71%. En el subgrupo C la supervivencia fue de 95,5%, 87,5% y de 76,5% a 1, 5 y 10 años, respectivamente. En el subgrupo D la supervivencia a un año fue de 97,5%, a 5 años de 87,5% y a 10 años de 82,5%. En el subgrupo E la supervivencia al cabo de un año fue de 98%, al cabo de 5 años de 89% y al cabo de 10 años de 78%. Tomando como referencia al subgrupo C se encuentra diferencia estadísticamente significativa con el subgrupo B ($p=0,00106$). Los demás subgrupos no la presentaron ($p=n.s$).

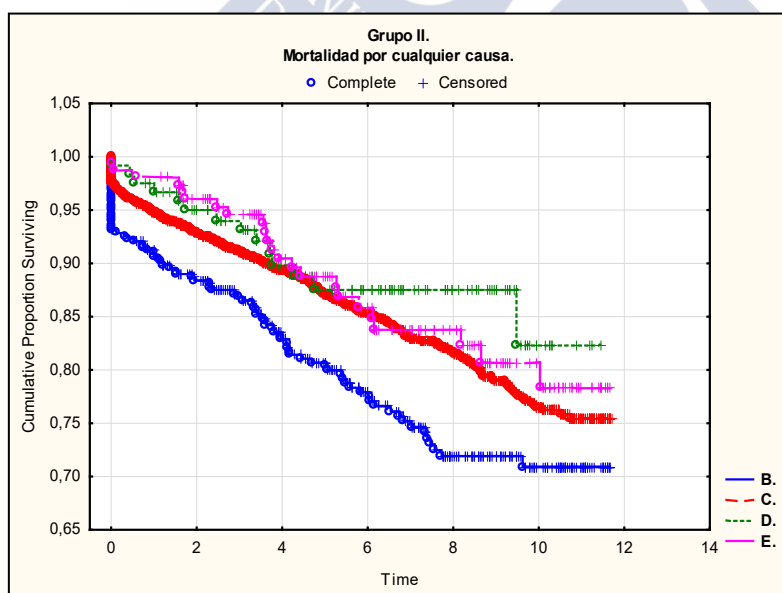


Fig. 116. Mortalidad por cualquier causa

- B.** ICP con balón sin implante de stent (color azul)
- C.** Una ICP con implante de stent de una sola clase, DES o BMS (color rojo)
- D.** Varias ICP en los que sólo se emplearon stents de una misma clase, DES o BMS, (color verde)
- E.** Una sesión de ICP con implante de stents de ambas clases, DES y BMS (color púrpura)

En la figura 117 representamos la supervivencia y mortalidad por causa cardiovascular de los pacientes del Grupo II, en función de las categorías A-E (enunciadas en la tabla XIII). En el subgrupo B la supervivencia a un año fue de 91%, a 5 años de 84% y a 10 años de 78%. En el subgrupo C la supervivencia fue de 96%, 92,5% y de 86,5% a 1, 5 y 10 años, respectivamente. En el subgrupo D la supervivencia a un año fue de 97,5%, a 5 años de 92,5% y a 10 años de 87%. En el subgrupo E la supervivencia al cabo de un año fue de 99%, al cabo de 5 años de 93% y al cabo de 10 años de 86,5%. Tomando como referencia al subgrupo C se encuentra diferencia estadísticamente significativa con el subgrupo B ($p=0,00005$). Los demas subgrupos no la presentaron ($p=n.s$).

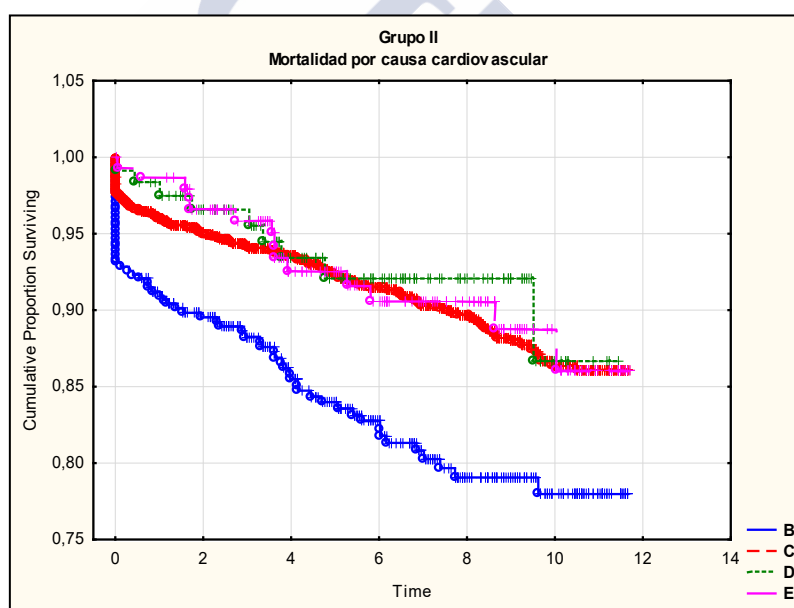


Fig. 117. Mortalidad por causa cardiovascular

- B.** ICP con balón sin implante de stent (color azul)
- C.** Una ICP con implante de stent de una sola clase, DES o BMS (color rojo)
- D.** Varias ICP en los que sólo se emplearon stents de una misma clase, DES o BMS, (color verde)
- E.** Una sesión de ICP con implante de stents de ambas clases, DES y BMS (color púrpura)

En la figura 118 representamos para el Grupo III la supervivencia y mortalidad por cualquier causa. En el subgrupo B la supervivencia a un año fue de 94,5%, a 2,5 años de 90% y a 5

años de 82%. En el subgrupo C la supervivencia fue de 92%, 89% y de 86% a 1, 2,5 y 5 años, respectivamente. En los subgrupos D y E la supervivencia a los 5 años era de 100%. (p= n.s.)

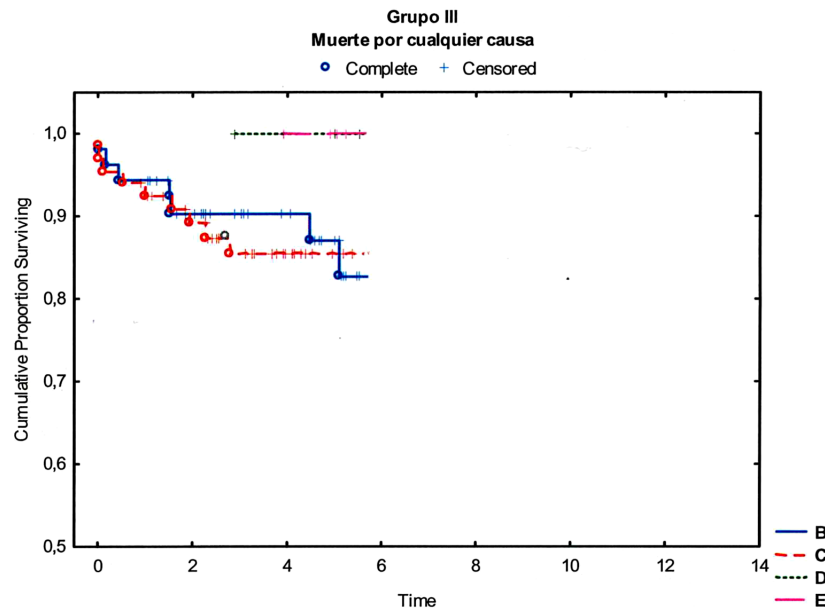


Fig. 118. Mortalidad por cualquier causa

- B.** ICP con balón sin implante de stent (color azul)
- C.** Una ICP con implante de stent de una sola clase, DES o BMS (color rojo)
- D.** Varias ICP en los que sólo se emplearon stents de una misma clase, DES o BMS, (color verde)
- E.** Una sesión de ICP con implante de stents de ambas clases, DES y BMS (color púrpura)

En la figura 119 representamos para el Grupo III la supervivencia y mortalidad por causa cardiovascular en función de las categorías A-E.

En el subgrupo B la supervivencia a un año fue de 98%, a 2,5 años de 98% y a 5 años de 95%. En el subgrupo C la supervivencia fue de 94%, 88% y de 86% a 1, 2,5 y 5 años, respectivamente. En los subgrupos D y E la supervivencia a los 5 años era de 100%. (p=n.s.).

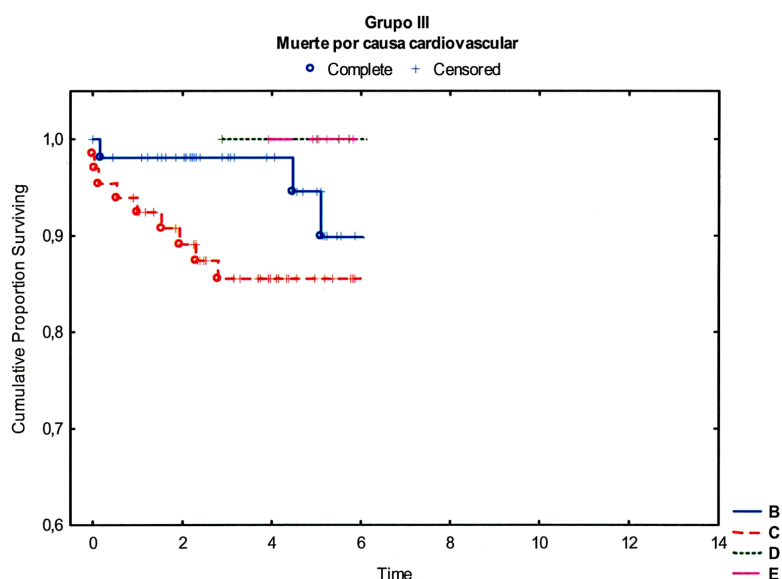


Fig. 119. Mortalidad por causa cardiovascular

- B.** ICP con balón sin implante de stent (color azul)
- C.** Una ICP con implante de stent de una sola clase, DES o BMS (color rojo)
- D.** Varias ICP en los que sólo se emplearon stents de una misma clase, DES o BMS, (color verde)
- E.** Una sesión de ICP con implante de stents de ambas clases, DES y BMS (color púrpura)

En la figura 120 representamos para el Grupo V la supervivencia y mortalidad por cualquier causa en función de las categorías A-E (enunciadas en la tabla XIII). En el subgrupo B la supervivencia a un año fue de 91,5%, a 5 años de 72% y a 10 años de 59%.

En el subgrupo C la supervivencia fue de 95%, 84% y de 65% a 1, 5 y 10 años, respectivamente. En el subgrupo D la supervivencia fue de 92%, 85% y de 65% a 1, 5 y 10 años, respectivamente. En el subgrupo E la supervivencia era de 93%, 84% y de 70% a 1, 5 y 10 años.

Tomando como referencia al subgrupo C se encuentra diferencia estadísticamente significativa con el subgrupo A ($p = 0,00631$) y B ($p < 0,01$). Los demás subgrupos presentan no la presentaron ($p = n.s$).

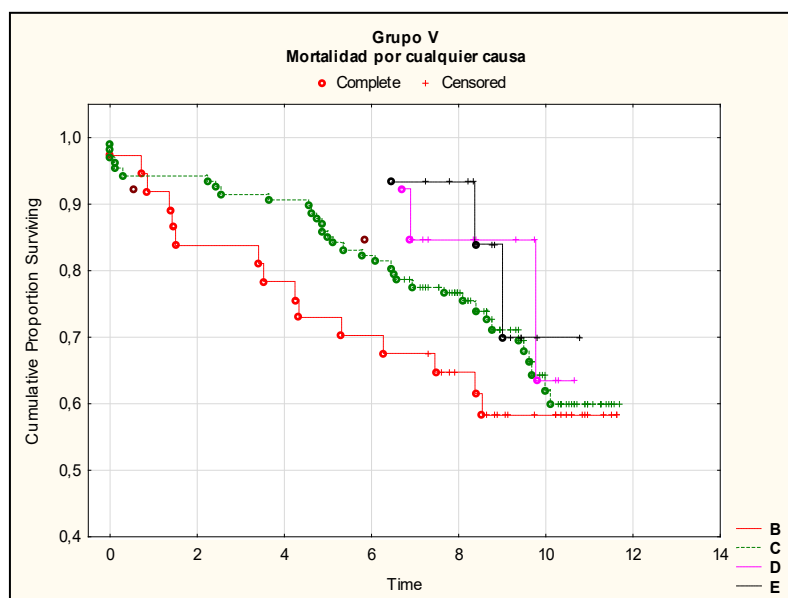


Fig. 120. Mortalidad por cualquier causa

- B.** ICP con balón sin implante de stent (color rojo)
- C.** Una ICP con implante de stent de una sola clase, DES o BMS (color verde)
- D.** Varias ICP en los que sólo se emplearon stents de una misma clase, DES o BMS (color púrpura)
- E.** Una sesión de ICP con implante de stents de ambas clases, DES y BMS (color negro)

En la figura 121 representamos para el Grupo V la supervivencia y mortalidad por causa cardiovascular en función de las categorías A-E (enunciadas en la tabla XIII). En el subgrupo B la supervivencia a un año fue de 95%, a 5 años de 80% y a 10 años de 67%. En el subgrupo C la supervivencia fue de 95%, 87% y de 75% a 1, 5 y 10 años, respectivamente. En el subgrupo D la supervivencia fue de 93%, 93% y 69,5% a 1, 5 y 10 años, respectivamente. En el subgrupo E la supervivencia fue de 94%, 94% y 70% a 1, 5 y 10 años, respectivamente.

Tomando como referencia al subgrupo C no se encuentra diferencia estadísticamente significativa con los demás subgrupos ($p=n.s$).

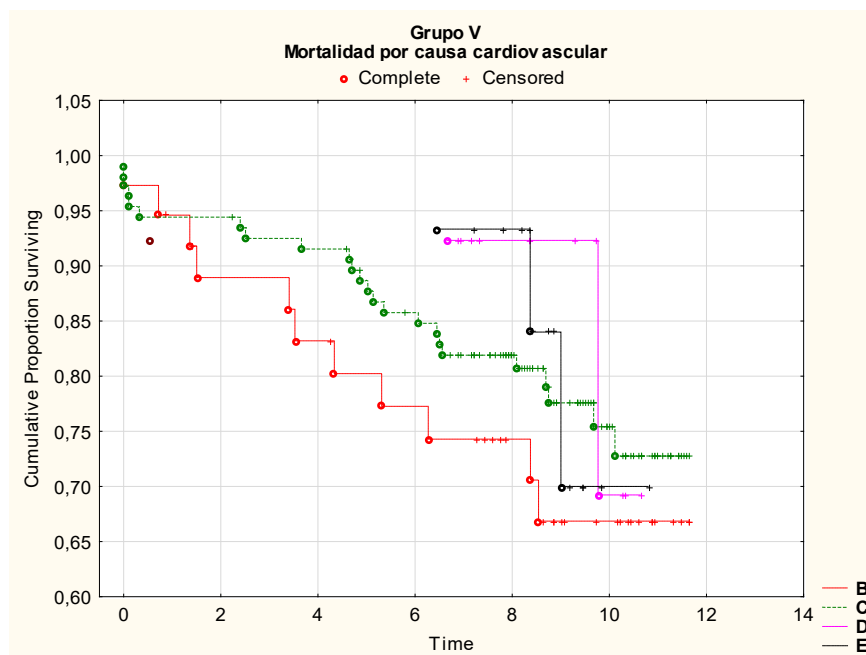


Fig. 121. Mortalidad por causa cardiovascular

- B.** ICP con balón sin implante de stent (color rojo)
- C.** Una ICP con implante de stent de una sola clase, DES o BMS (color verde)
- D.** Varias ICP en los que sólo se emplearon stents de una misma clase, DES o BMS (color púrpura)
- E.** Una sesión de ICP con implante de stents de ambas clases, DES y BMS (color negro)

5.4.2. BMS vs. DES

En la figura 122 representamos la supervivencia y mortalidad por cualquier causa en función del tipo de angioplastia, según fueron con balón (A), con implante de stent BMS (B), con implante de stent DES (C) o con implante de ambos tipos de stent (D). En la muestra, el subgrupo A, presenta una supervivencia de 92%, 81% y 70% a los 1, 5 y 10 años de seguimiento. El subgrupo B presenta una supervivencia a un año de 95%, a 5 años de 87,5% y a 10 años de 74%. El subgrupo C presenta una supervivencia de 95%, 87% y 82,5% a 1, 5 y 10 años, respectivamente. El subgrupo D presenta una supervivencia a un año de 98,5%, a 5 años de 90,5% y a 10 años de 73%. Tomando como referencia el grupo B tenemos una diferencia estadísticamente significativa con el grupo A ($p = 0,00002$). Los subgrupos C y D no presentan significación estadística ($p=n.s$).

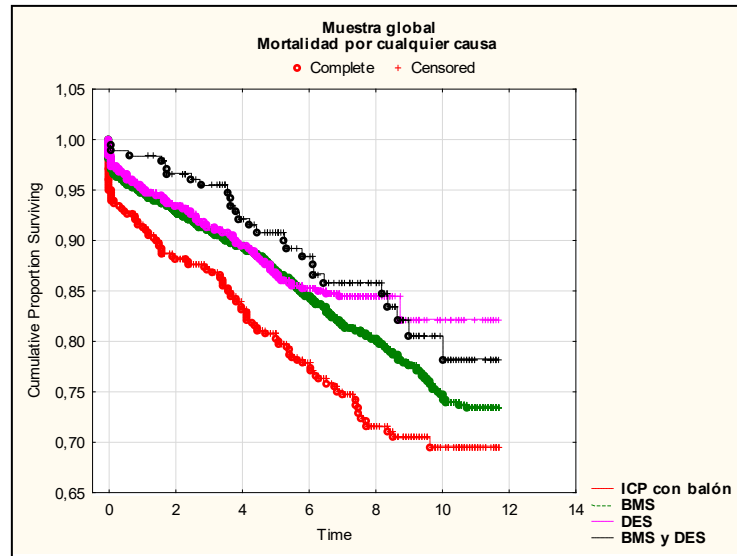


Figura 122. Muerte por cualquier causa

- A.** ICP con balón sin implante de stent (color rojo)
- B.** ICP con implante de stent BMS (color verde)
- C.** ICP con implante de stent DES (color púrpura)
- D.** ICP con implantes de stents de ambas clases, DES y BMS (color negro)

Presentamos en la figura 123 la supervivencia y mortalidad por causa cardiovascular según los subgrupos ya enunciados. El subgrupo A presenta una supervivencia de 97%, 85% y 77,5% a los 1, 5 y 10 años de seguimiento. El subgrupo B presenta una supervivencia a un año de 96%, a 5 años de 92,5% y a 10 años de 85%. El subgrupo C presenta una supervivencia de 97%, 92,5% y 87% a 1, 5 y 10 años respectivamente. El subgrupo D presenta una supervivencia a un año de 99 %, a 5 años de 94% y a 10 años de 84,5%. Tomando como referencia el grupo B existe una diferencia con significado estadístico con el grupo A ($p < 0,0001$). Los subgrupos C y D no presentan estas diferencias ($p=n.s$).

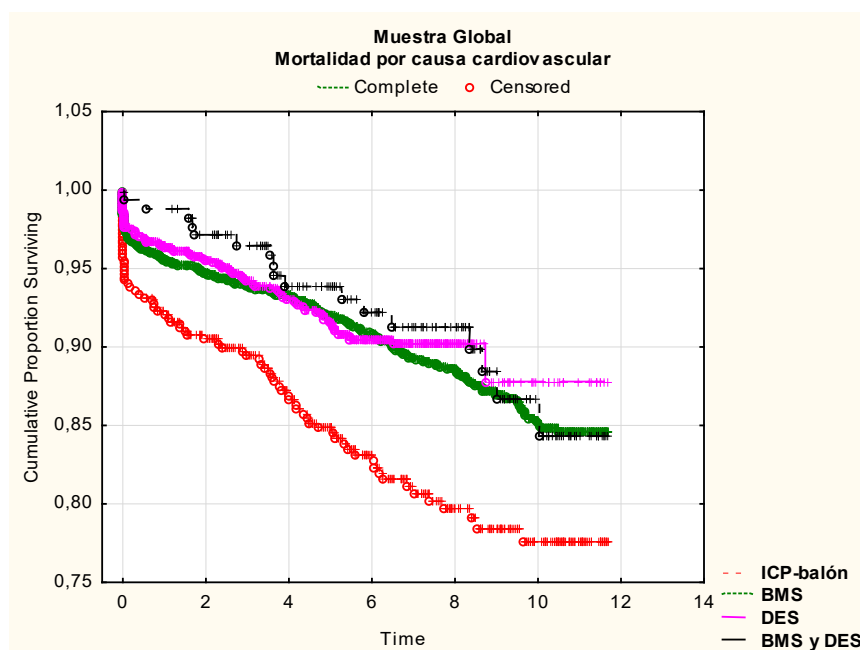


Figura 123. Muerte por causa cardiovascular

- A. ICP con balón sin implante de stent (color rojo)
- B. ICP con implante de stent BMS (color verde)
- C. ICP con implante de stent DES (color púrpura)
- D. ICP con implantes de stents de ambas clases, DES y BMS (color negro)

De los 4695 pacientes del grupo II tratados con PCI, comparamos la supervivencia de los 2859 pacientes que en una sesión recibieron ICP con implante de stent de una sola clase BMS o DES (Tabla XIII, columna C). En la figura 124 vemos que los pacientes del grupo II que recibieron DES presentan una supervivencia a un año de 95%; de 85,5% a cinco años y de 83,5% a los 10 años. Los que recibieron BMS presentan una supervivencia de 95%, 87% y 75% a 1, 5 y 10 años, respectivamente ($p = \text{n.s.}$).

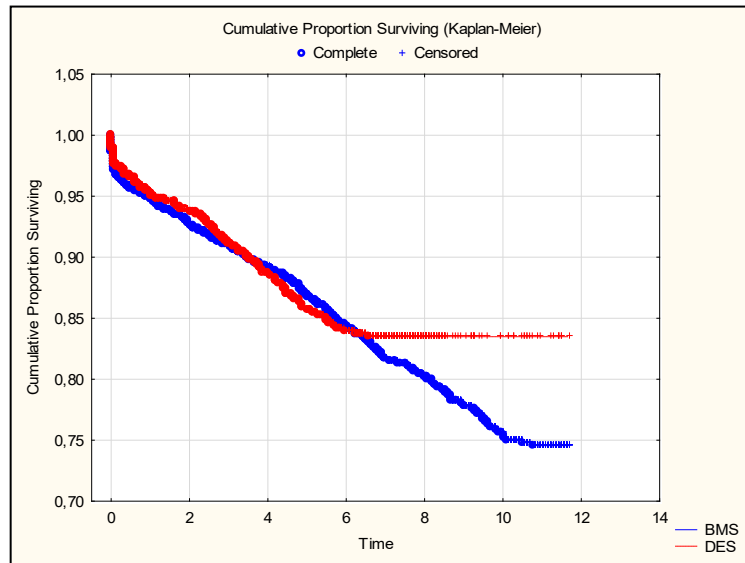


Figura 124. Muerte por cualquier causa.
Azul: BMS. Rojo: DES

En cuanto a la mortalidad por causa cardiovascular vemos en la figura 125 que los pacientes del grupo II que recibieron DES presentan una supervivencia a un año de 96,5%; de 91,5% a cinco años y de 90% a los 10 años. Los que recibieron BMS presentan una supervivencia de 96%, 92% y 89,5% a 1, 5 y 10 años, respectivamente ($p=n.s.$).

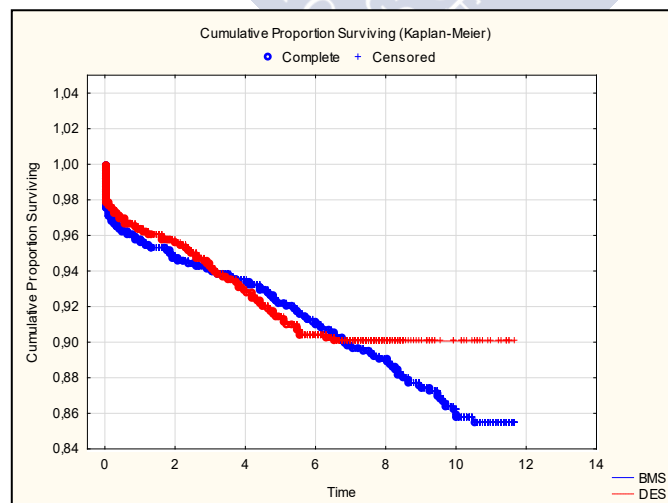


Figura 125. Muerte por causa cardiovascular
Azul: BMS Rojo: DES

Comparamos en la figura 126 la mortalidad por cualquier causa (grupo II) del subgrupo de pacientes (n=123) que en varias sesiones recibieron ICP con implante de stent de una sola clase (BMS o DES) (Tabla XIII, columna D). Los pacientes que recibieron DES presentan una supervivencia a un año de 98,5%; de 87% a cinco años y de 82,5% a 10 años. Para los pacientes que recibieron BMS fueron de 96,5%, 89% y 84,5% a 1, 5 y 10 años, respectivamente (p=n.s.).

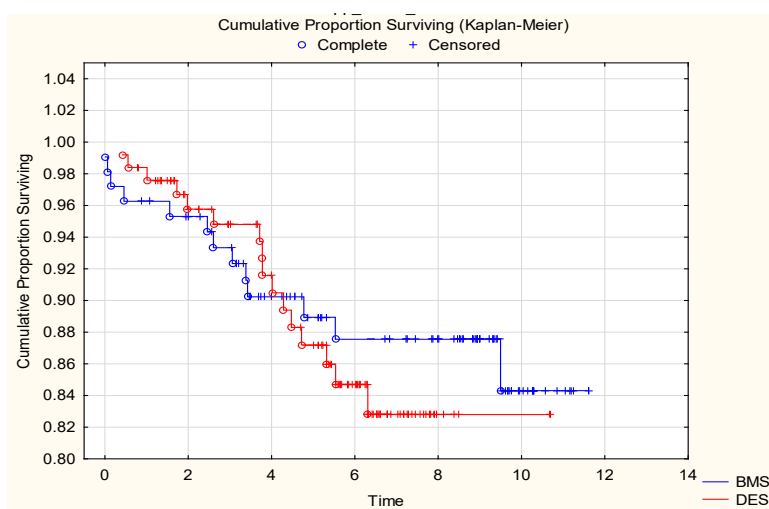


Figura 126. Muerte por cualquier causa.
Azul: BMS. Rojo: DES.

En cuanto a la mortalidad cardiovascular vemos en la figura 127 que los pacientes que recibieron DES presentan una supervivencia a 1 año de 99%, a 5 años de 93%, y a 10 años de 89,7%. Los pacientes que recibieron BMS presentan una supervivencia a 1 año de 96,5%, a 5 años de 92,7%, y a 10 años de 89,5% (p=n.s.).

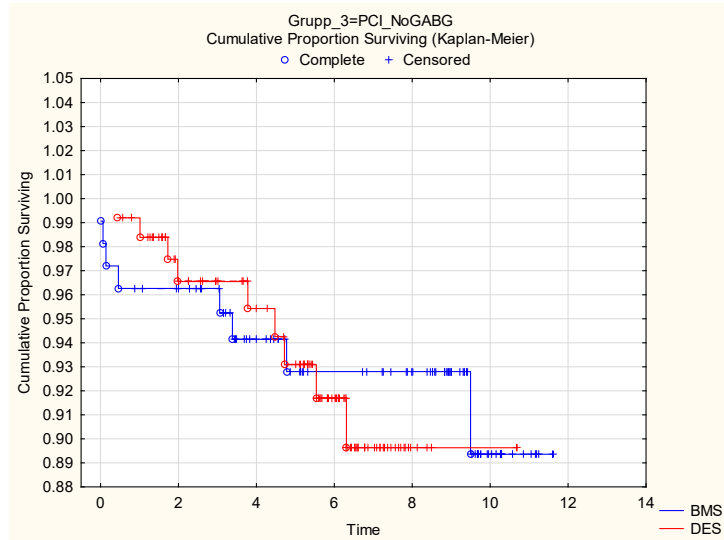


Figura 127. Muerte por causa cardiovascular.
Azul: BMS. Rojo: DES.

Comparamos en las figuras 128 y 129 los resultados de los pacientes del grupo III que tras ICP luego fueron sometidos a cirugía de revascularización coronaria. Las curvas Kaplan-Meier representan la supervivencia para aquellos pacientes ($n=66$) que en una sesión recibieron ICP con implante de stent de sola clase (BMS o DES), (Tabla XIII, columna C).

En la figura 128 representamos la supervivencia de los pacientes que recibieron DES (muerte por cualquier causa) que a 1 año fue de 100%, a 2,5 de 97,5% y 5 años de 95%. Los pacientes que recibieron BMS presentan una supervivencia a 1 año de 93%, a 2,5 años de 89,5%, y a 5 años de 84% ($p=ns$).

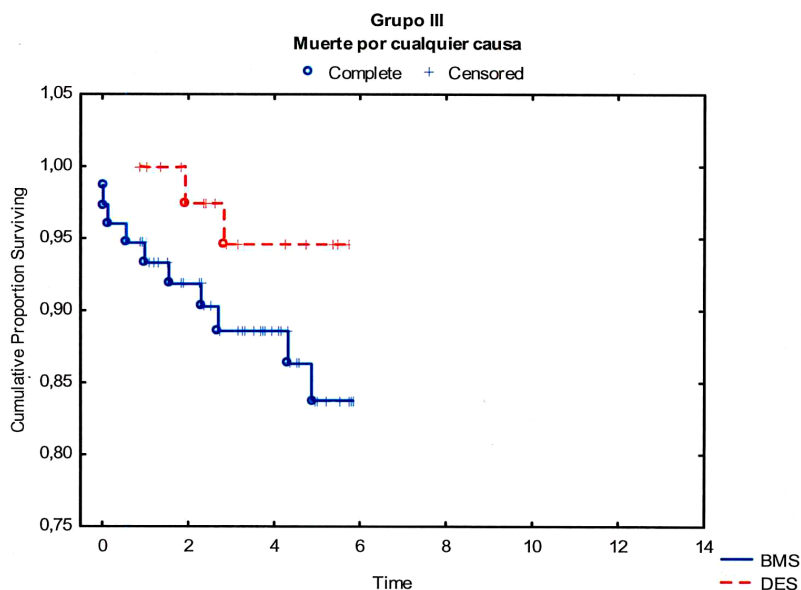


Figura 128. Muerte por cualquier causa.
Azul: BMS. Rojo: DES.

En la figura 129 presentamos para el mismo grupo la supervivencia (muerte por causa cardiovascular) de los pacientes que recibieron DES y que a 1 año fue de 100%, a 2,5 de 97,5% y a 5 años de 94,6%. Para los pacientes que recibieron BMS la supervivencia a 1 año fue de 94,5%, a 2,5 de 90,5% y 5 años de 86,5% (p=ns).

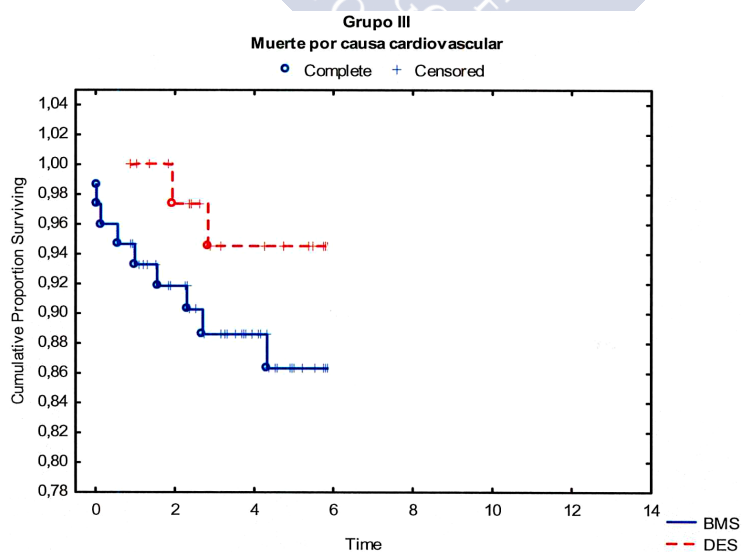


Figura 129. Muerte por causa cardiovascular
Azul: BMS. Rojo: DES.

En las figuras 130 y 131 se representa la supervivencia para aquellos pacientes (n=107) del grupo V que en una sesión recibieron ICP con implante de stent de una sola clase (BMS o DES), (Tabla XIII, columna C).

Los pacientes que recibieron DES presentan una supervivencia (mortalidad por cualquier causa) de 93% a 1 año, de 80% a 5 años, y de 60% a 10 años. Para los pacientes que recibieron BMS la supervivencia fue de 96% a 1 año, de 89,5% a 5 años, y de 62% a 10 años ($p=0,09$).

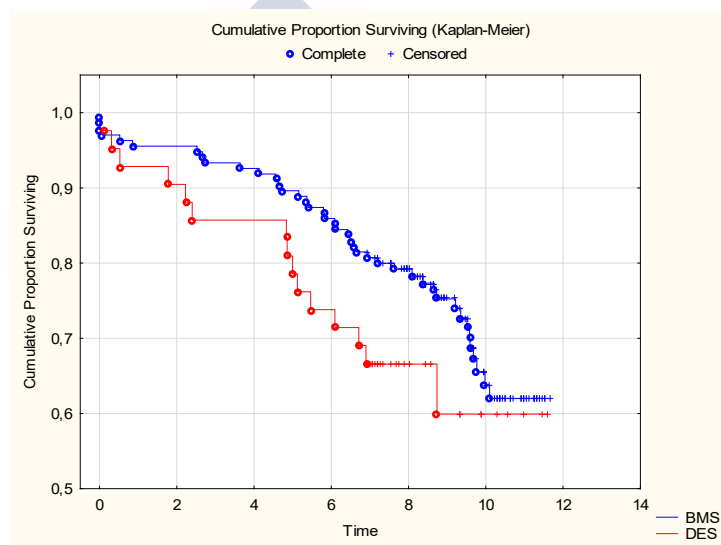


Figura 130. Muerte por cualquier causa.
Azul: BMS. Rojo: DES.

En cuanto a la mortalidad por causa cardiovascular (fig. 131) vemos que los pacientes que recibieron DES presentan una supervivencia de 97,5% a 1 año, de 88% a 5 años y de 67% a 10 años. Los pacientes que recibieron BMS presentan una supervivencia de 95,5% a 1 año, de 91% a 5 años y de 77,5% a 10 años ($p = n.s$).

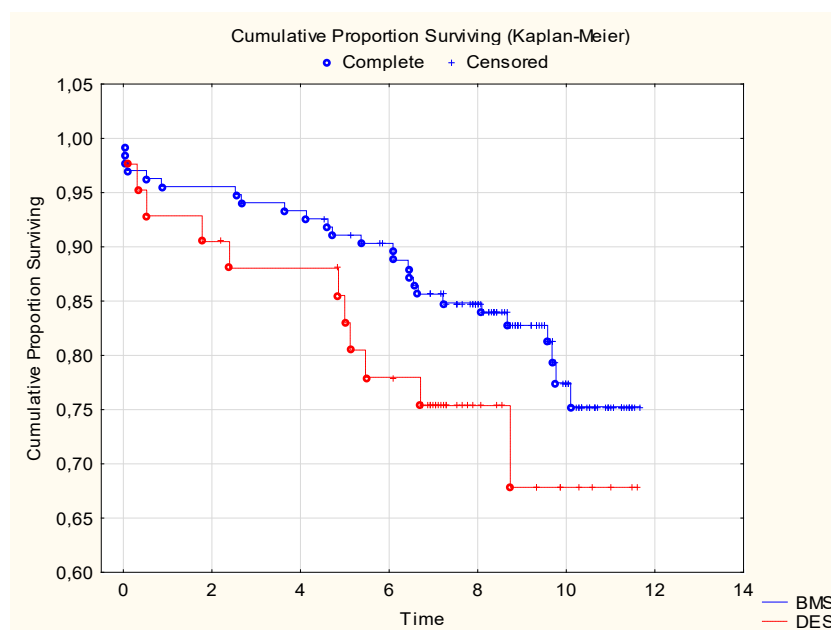


Figura 131. Muerte por causa cardiovascular.
Azul: BMS. Rojo: DES.

5.4.3. Supervivencia del stent

En el grupo II fueron 123 pacientes (3,5%) los que realizaron mas de un ICP, en el grupo III fueron 8 pacientes (5,7%), en el grupo IV 2 (0,2%) y en el grupo V , 13 pacientes (1,5%). En promedio pasaron 557 dias desde la implantación del primer stent hasta el siguiente implante.

El grupo III presenta el caso especial de los 184 pacientes sometidos a ICP que posteriormente fueron derivados a revascularización quirurgica. Los 8 pacientes de este grupo que repitieron ICP antes de ser sometidos a CABG presentaron una media de tiempo desde la primera ICP hasta la revascularización quirúrgica de 1,59 años (mediana 0,28; SD 2,50), mientras que la media del tiempo desde la última ICP hasta la revascularización quirúrgica fue de 1,33 años (mediana 0,16; SD, 2,12).

En el histograma de la figura 132, se representa la distribución de los tiempos desde el último ICP hasta la CABG. Vemos que de los 184 pacientes del grupo III, el 65% fueron sometidos a revascularización quirúrgica dentro del primer año, el 9% dentro del segundo año y el 6,8% dentro del tercer año ($p < 0.01$).

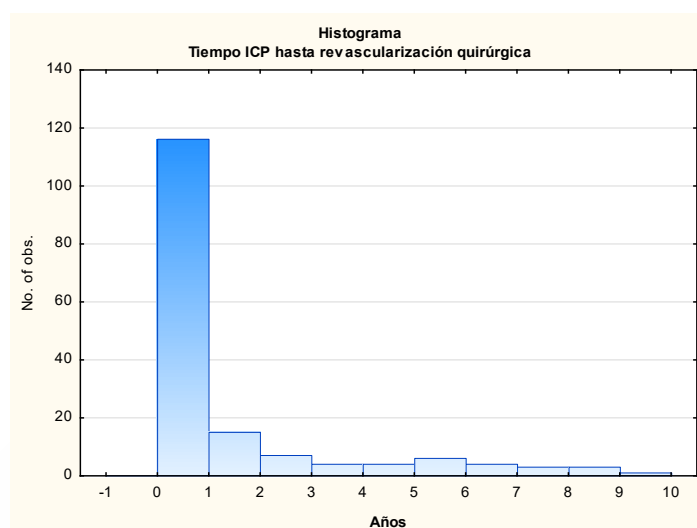


Figura 132.

5.4.4. Trombosis del Stent

Del total de los 4660 pacientes con implante de stent, 58 pacientes presentaron trombosis del stent, lo que corresponde a 1,2 % (Tablas XI B y XIV). En el grupo II (N=4695) fueron 4309 los pacientes que recibieron implante de stent. De estos, 49 casos (1,14%) presentaron trombosis del mismo. En el grupo III (N=184) fueron 131 los pacientes que recibieron implante de stent. De estos, 7 casos (5,3%) presentaron trombosis y esta precipitó una urgente intervención de revascularización quirúrgica.

En el grupo IV (N=1237) no hubo ningún caso de paciente con trombosis del stent entre aquellos 28 que tras la revascularización quirúrgica fueron sometidos a ICP con stent (Tabla XI B). Finalmente hubo en el grupo V (N=928) 2 pacientes con trombosis del stent entre los 192 que recibieron implante de stent (1%).

Trombosis del stent	Si	No	Número ICP-stent (total)
Grupo II	49	4260	4309
Grupo III	7	124	131
Grupo IV	0	28	28
Grupo V	2	190	192

Tabla XIV.

Tras eliminar a aquellos pacientes cuyos tipos de stent (BMS o DES) no se podían determinar con toda seguridad, se pudo establecer una asociación entre los casos de trombosis con el tipo de stent (Tabla XV). Entre los 1965 pacientes que recibieron BMS hubo 16 (0,8%) casos de trombosis del stent, y entre los 1225 que recibieron DES fueron 14 (1,14%) los pacientes con trombosis del stent ($p=ns$). Entre los 182 pacientes sometidos a ICP con implante de stents de ambos tipos (BMS y DES) hubo 12 (6,6%) casos de trombosis del stent. Comparando con el implante de un solo tipo de stent, hubo diferencias estadísticamente significativas ($p<0.0001$).

TROMBOSIS DEL STENT	SI	NO	Total
BMS	16	1949	1965
DES	14	1211	1225
BMS y DES	12	170	182
Todos	42	3330	4149

Tabla XV.

En la figura 133 presentamos la incidencia de trombosis del stent según recibieron implantes de BMS, DES o stents de ambos tipos. La incidencia de libertad de trombosis del stent para los pacientes con BMS a un año fue de 99,7%, a 5 años de 99,4% y a 10 años de 98,7%. Para los pacientes con DES fue de 99,7%, 98,9% y 98,8% a los 1, 5 y 10 años, respectivamente. Para los pacientes que recibieron implante de ambos tipos de stent fue de 95,5%, 92,0% y 92,0% al cabo de 1, 5 y 10 años ($p<0.0001$).

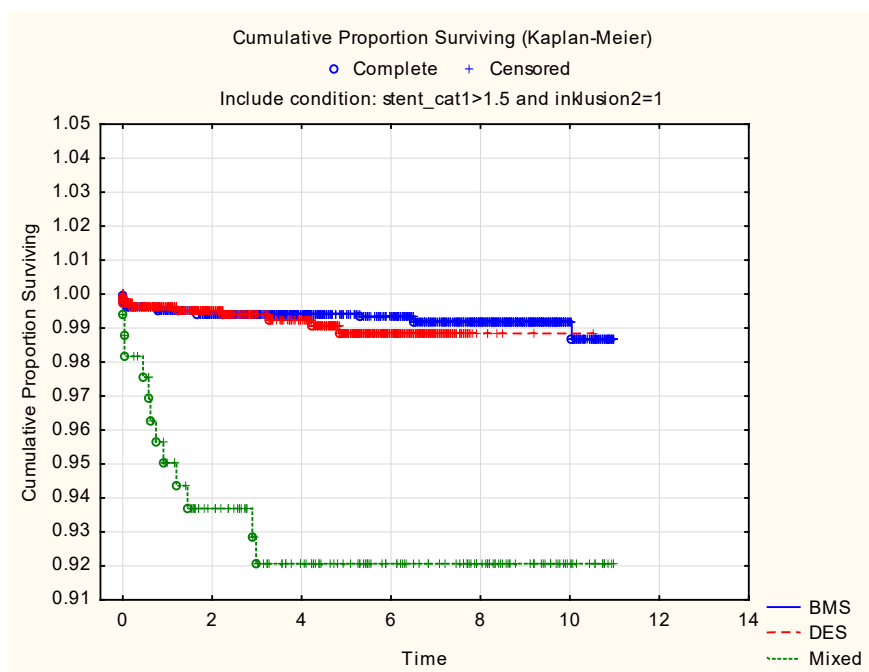


Figura 133. Azul: BMS. Rojo: DES. Verde: BMS y DES.

En la figura 134 representamos las curvas libres de trombosis de los pacientes con stents convencionales y farmacoactivos. El análisis indica que no hay diferencia estadísticamente significativa ($p=ns$).

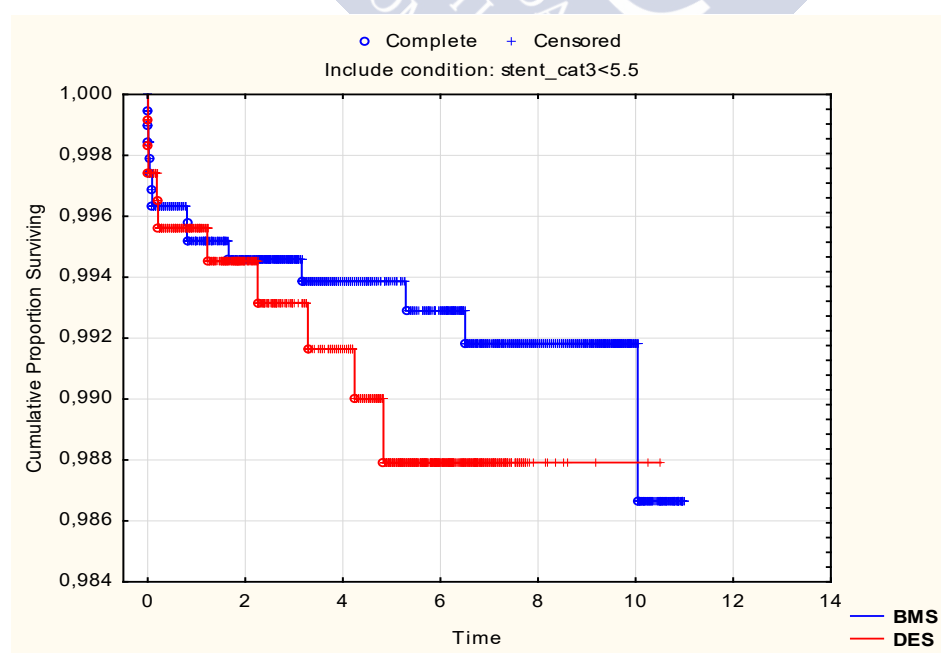


Figura 134. Azul: BMS. Rojo: DES.

5.5. ICP vs. CABG.

De los pacientes sometidos a cirugía de revascularización en los grupos III y IV se hizo una comparación en cuanto a supervivencia con el grupo de ICP. En la figura 135 vemos la supervivencia del grupo II que realizaron ICP comparado con la del grupo III que realizaron ICP primero y CABG después (mortalidad por cualquier causa). El grupo II presenta una supervivencia a 1 año de 95%, a 5 años de 86,5% y a 10 años de 76%. El grupo III presenta una supervivencia de 96%, 92,5% y 88% a 1, 2,5 y 5 años, respectivamente. P=n.s.

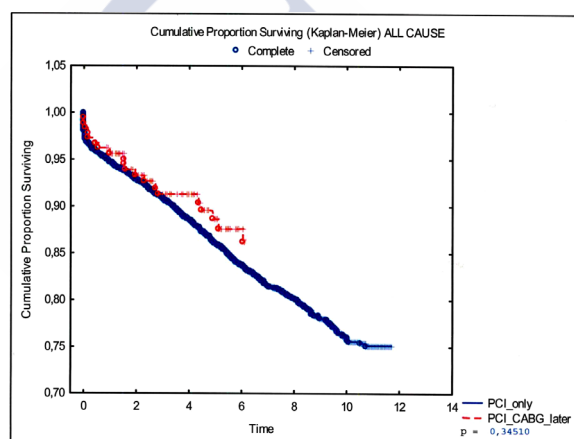


Figura 135. Supervivencia de los grupos II y III. Mortalidad por cualquier causa.

Azul= Grupo II. Rojo= Grupo III.

En la figura 136 vemos la supervivencia para aquellos pacientes del grupo II y del grupo III que presentaban enfermedad trivascular o del TCI (mortalidad por cualquier causa). El grupo II presenta una supervivencia a 1 año de 89%, a 5 años de 73% y a 10 años de 56%. El grupo III presenta una supervivencia de 96%, 89,5% y 88% a 1, 2,5 y 5 años, respectivamente. P<0,05.

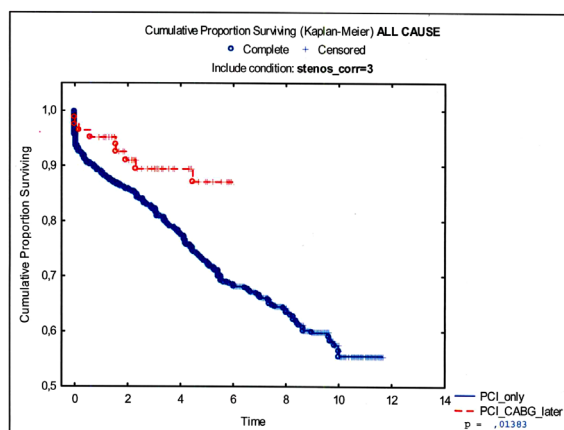


Figura 136. Supervivencia de los grupos II y III con enfermedad trivascular o del TCI. Mortalidad por cualquier causa.
Azul= Grupo II. Rojo= Grupo III.

En la figura 137 vemos la supervivencia para los pacientes del grupo II comparada con la del grupo III (mortalidad por causa cardiovascular). El grupo II presenta una supervivencia a 1 año de 95,5%, a 5 años de 91,5% y a 10 años de 85,5%. El grupo III presenta una supervivencia de 97%, 95% y 81,5% a 1, 2,5 y 5 años, respectivamente. P=n.s.

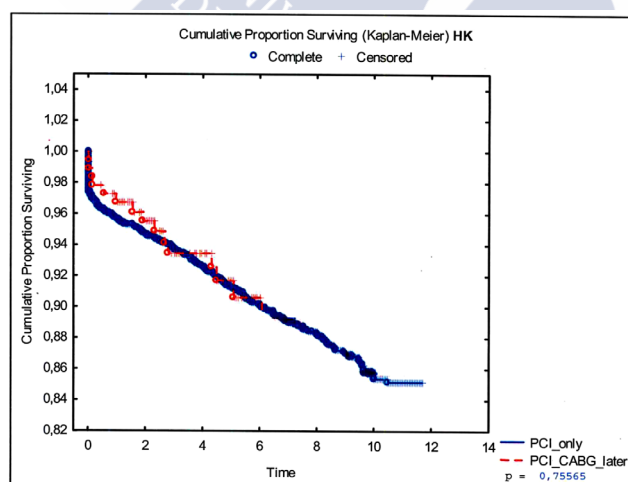


Figura 137. Supervivencia de los grupos II y III. Mortalidad por causa cardiovascular.
Azul= Grupo II. Rojo= Grupo III.

En la figura 138 vemos la supervivencia para aquellos pacientes del grupo II y del grupo III que presentaban enfermedad trivascular o del TCI (mortalidad por causa cardiovascular).

El grupo II presenta una supervivencia a 1 año de 90%, a 5 años de 81% y a 10 años de 66,5%. El grupo III presenta una supervivencia de 97%, 92% y 89,5% a 1, 2,5 y 5 años, respectivamente. $P < 0,05$.

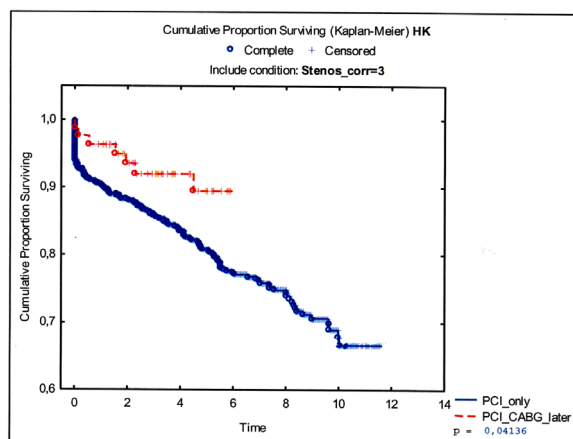


Figura 138. Supervivencia de los grupos II y III con enfermedad trivascular o del TCI. Mortalidad por causa cardiovascular. Azul= Grupo II. Rojo= Grupo III.

En la figura 139 vemos la supervivencia para los pacientes del grupo II comparada con la del grupo IV (mortalidad por cualquier causa). El grupo II presenta una supervivencia a 1 año de 95%, a 5 años de 86,5% y a 10 años de 76%. El grupo IV presenta una supervivencia de 96%, 92% y 86% a 1, 2,5 y 5 años, respectivamente. $P = n.s.$

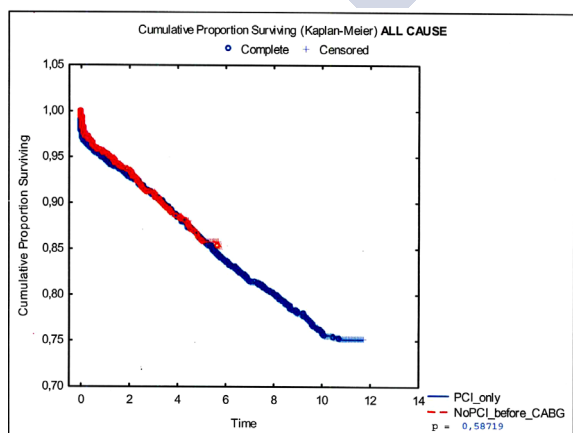


Figura 139. Supervivencia de los grupos II y IV. Mortalidad por cualquier causa. Azul= Grupo II. Rojo= Grupo IV.

En la figura 140 vemos la supervivencia para aquellos pacientes del grupo II y del grupo IV que presentaban enfermedad trivascular o del TCI (mortalidad por cualquier causa). El grupo II presenta una supervivencia a 1 año de 89%, a 5 años de 73% y a 10 años de 56%. El grupo IV presenta una supervivencia de 96%, 92% y 85% a 1, 2,5 y 5 años, respectivamente. $P < 0,05$.

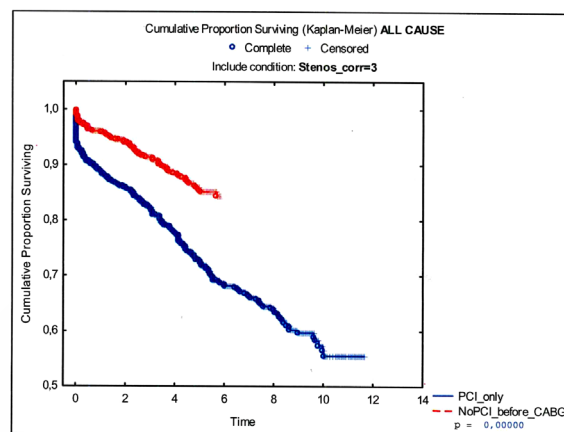


Figura 140. Supervivencia de los grupos II y IV con enfermedad trivascular o del TCI. Mortalidad por cualquier causa.
Azul= Grupo II. Rojo= Grupo IV.

En la figura 141 vemos la supervivencia para los pacientes del grupo II comparada con la del grupo IV (mortalidad por causa cardiovascular). El grupo II presenta una supervivencia a 1 año de 95,5%, a 5 años de 91,5% y a 10 años de 85,5%. El grupo IV presenta una supervivencia de 96,5%, 95% y 91,5% a 1, 2,5 y 5 años, respectivamente. $P = n.s.$

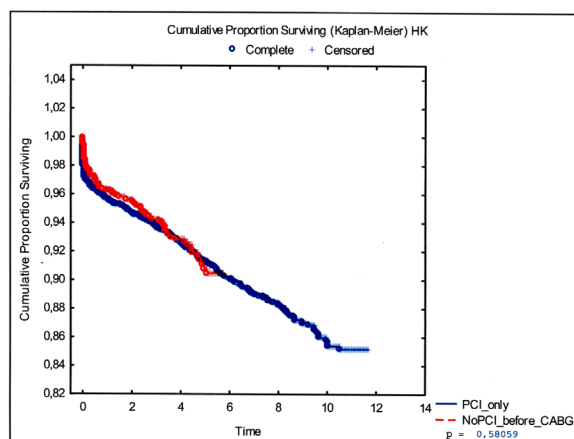


Figura 141. Supervivencia de los grupos II y IV.
Mortalidad por causa cardiovascular.
Azul= Grupo II. Rojo= Grupo IV.

En la figura 142 vemos la supervivencia para aquellos pacientes del grupo II y del grupo IV que presentaban enfermedad trivascular o del TCI (mortalidad por causa cardiovascular). El grupo II presenta una supervivencia a 1 año de 90%, a 5 años de 81% y a 10 años de 66,5%. El grupo IV presenta una supervivencia de 95,5%, 95% y 90% a 1, 2,5 y 5 años, respectivamente. $P < 0,0001$.

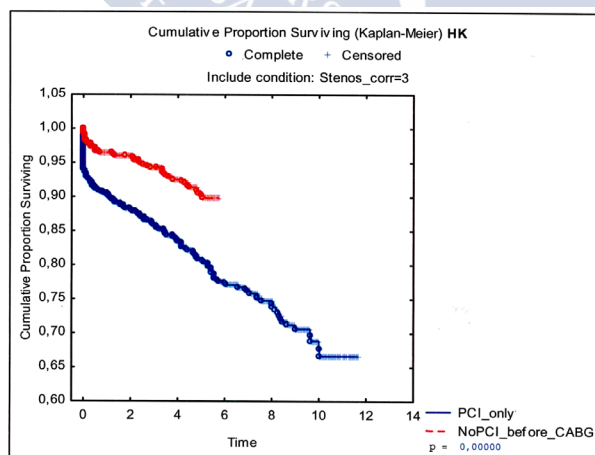


Figura 142. Supervivencia de los grupos II y IV con enfermedad trivascular o del TCI.
Mortalidad por causa cardiovascular.
Azul= Grupo II. Rojo= Grupo IV.

5.6. CABG: Revascularización arterial vs. venosa

En el Servicio de Cirugía Cardíaca de nuestro Departamento se realizaron durante el seguimiento 1421 revascularizaciones quirúrgicas.

En la tabla XVI mostramos los diferentes tipos de injertos utilizados en la revascularización quirúrgica. Los injertos arteriales en primer lugar comprenden a la arteria mamaria Izquierda (AMI) y la derecha (AMD), en segundo lugar la arteria radial (AR) derecha e izquierda, además de la arteria gastropioplónica (AGE). Los injertos venosos comprenden la safena magna (izquierda y derecha) así como la safena parva (izquierda y derecha).

INJERTO	Pacientes	%
AMI	67	4,7
AMD	6	0,4
Arteria	1	0,1
AMI y arteria	25	1,8
AMI, arteria y venas	27	1,9
AMI y venas	1138	80
Arterias y venas	8	0,6
Venas	149	10,5
TOTAL	1421	100

Tabla XVI.

En cuanto a los pacientes con ICP previos vemos en la tabla XVII la distribución de ICP-balón e ICP con implante de stent entre los pacientes sometidos a revascularización quirúrgica posterior. La diferencia no resulta estadísticamente significativa, $p=0,619$.

INJERTO	ICP-Balón	ICP-stent
Arterias	5	13
Art. y Venas	35	95
Venas	13	24

Tabla XVII.

En la figura 143 vemos la supervivencia para los pacientes con injertos arteriales, venosos y mixtos. El grupo de los injertos arteriales (curva azul) presentan una supervivencia de 93% al cabo de un año, de 91,5% al cabo de 2,5 años y de 80,5% al cabo de 5 años. El grupo de los injertos mixtos (curva rojo) presentan una supervivencia de 97% al cabo de un año, de 92,5% al cabo de 2,5 años y de 86% al cabo de 5 años. El grupo de los injertos venosos (curva verde) presenta una supervivencia de 87,5% a un año, de 82,5% a 2,5 años y de 73% a 5 años. Tomando a los injertos mixtos como referencia tenemos para los injertos venosos $p < 0,0001$. Entre el grupo de injertos arteriales e injertos mixtos no parece haber diferencia; $p = 0,287$.

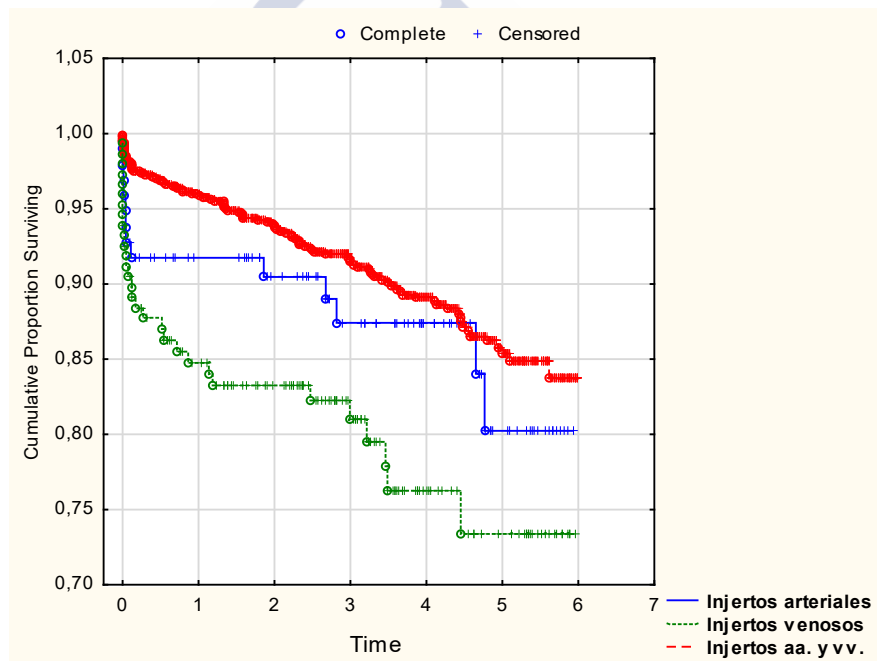


Figura 143

Como vimos en el tema 5.4.1. (grupo IV) se realizaron ICP en 31 pacientes de este grupo tras la revascularización quirúrgica, de los cuales conocemos el segmento tratado en 26 casos: El 61,5% de los pacientes recibieron ICP con implante de stent en arterias nativas; el 30,7% recibieron ICP con stent en injertos venosos y el 7,7% recibieron ICP con stent en la arteria mamaria izquierda. La media del tiempo desde la revascularización quirúrgica hasta la ICP fue de 0,99 años (mediana 0,41; SD 1,09).

5.7. Análisis multivariado

5.7.1. Análisis multivariado. Regresión de Cox.

A continuación se representa en la tabla XVIII el análisis multivariado con regresión de Cox de la muestra. Muerte por cualquier causa, n=7758.

Variable	n	Fallecidos	%	HR (95%-CI)	P
Sexo					
M	2445	307	12.6	1.00	
H	5313	646	12.2	0.98 (0.85 - 1.13)	0.776
Categorías Edad					
16-59 años	2193	114	5.2	1.00	
60-69 años	2583	233	9.0	1.97 (1.83 - 2.13)	
70-79 años	2294	422	18.4	3.89 (3.35 - 4.52)	
>=80 años	688	184	26.7	7.67 (6.13 - 9.60)	<0.001
Tabaquismo					
No	3357	435	13.0	1.00	
Si	4401	518	11.8	1.20 (1.05 - 1.38)	0.010
Sintomatología Clínica					
CC/NYHA I,II	5711	587	10.3	1.00	
CC/NYHA III,IV	2047	366	17.9	0.98 (0.84 - 1.13)	0.744
Hipertensión					
No	4068	500	12.3	1.00	
Si	3690	453	12.3	1.02 (0.88 - 1.17)	0.828
Infarto Previo					
No	5470	541	9.9	1.00	
Si	2288	412	18.0	1.49 (1.29 - 1.72)	<0.001
Diabetes					
No	6428	714	11.1	1.00	
Si	1330	239	18.0	1.64 (1.40 - 1.91)	<0.001
Tto anticolesterolémico					
No	4162	591	14.2	1.00	
Si	3596	362	10.1	0.62 (0.54 - 0.72)	<0.001
Lesión vascular					
Aterom. leve/moderada	2058	143	6.9	1.00	
1-2 coronarias	3968	477	12.0	1.61 (1.43 - 1.81)	
TCI o 3 coronarias	1732	333	19.2	2.60 (2.05 - 3.29)	<0.001
Grupo					
II	3518	513	14.6	1.00	
I	2420	211	8.7	0.76 (0.40 - 1.44)	0.403
III	165	21	12.7	0.84 (0.53 - 1.32)	0.449
IV	1198	123	10.3	0.38 (0.20 - 0.73)	0.004
V	306	85	27.8	1.18 (0.89 - 1.57)	0.239
Tipo stent					
BMS	2292	374	16.3	1.00	
Coronariografía	3721	361	9.7	1.97 (1.06 - 3.68)	0.033
Balon	430	85	19.8	1.33 (1.05 - 1.70)	0.020
DES	1135	109	9.6	1.05 (0.84 - 1.32)	0.665
BMS y DES	180	24	13.3	0.93 (0.61 - 1.43)	0.744

Tabla XVIII.

Tabla XIX. Análisis multivariado de la muestra con regresión de Cox.

Muerte por causa cardiovascular, n=7758.

Variable	n	Fallecidos	%	HR (95%-CI)	P
Sexo					
F	2445	195	8.0	1.00	
M	5313	365	6.9	0.84 (0.70 - 1.02)	0.072
Categorías Edad					
16-59 años	2193	67	3.1	1.00	
60-69 años	2583	124	4.8	2.02 (1.83 - 2.23)	
70-79 años	2294	237	10.3	4.09 (3.35 - 4.99)	
>=80 años	688	132	19.2	8.26 (6.13 - 11.13)	<0.001
Tabaquismo					
No	3357	261	7.8	1.00	
Si	4401	299	6.8	1.19 (1.00 - 1.43)	0.056
Sintomatología Clínica					
CC/NYHA I,II	5711	344	6.0	1.00	
CC/NYHA III,IV	2047	216	10.6	0.96 (0.78 - 1.17)	0.654
Hipertensión					
No	4068	278	6.8	1.00	
Si	3690	282	7.6	1.06 (0.89 - 1.27)	0.504
Infarto Previo					
No	5470	303	5.5	1.00	
Si	2288	257	11.2	1.58 (1.31 - 1.91)	<0.001
Diabetes					
No	6428	414	6.4	1.00	
Si	1330	146	11.0	1.63 (1.34 - 1.99)	<0.001
Tto anticolesterolémico					
No	4162	344	8.3	1.00	
Si	3596	216	6.0	0.60 (0.50 - 0.73)	<0.001
Lesión vascular					
Aterom. leve/moderada	2058	77	3.7	1.00	
1-2 coronarias	3968	257	6.5	1.95 (1.67 - 2.27)	
TCI o 3 coronarias	1732	226	13.0	3.80 (2.79 - 5.16)	<0.001
Grupo					
II	3595	290	8.1	1.00	
I	2420	119	4.9	0.98 (0.40 - 2.41)	0.971
III	165	15	9.1	0.91 (0.53 - 1.56)	0.727
IV	1198	82	6.8	0.48 (0.19 - 1.19)	0.115
V	306	54	17.6	1.39 (0.98 - 1.97)	0.069
Tipo stent					
BMS	2292	203	8.9	1.00	
Coronariografía	3721	217	5.8	1.58 (0.66 - 3.80)	0.309
Balon	430	57	13.3	1.58 (1.17 - 2.13)	0.003
DES	1135	67	5.9	1.16 (0.87 - 1.56)	0.318
BMS y DES	180	16	8.9	1.12 (0.66 - 1.90)	0.678

Tabla XIX.

En las tablas XVIII y XIX se presenta el análisis multivariado de la muestra (n=7758).

Este análisis se realiza con el fin de estudiar la implicación en la mortalidad de las variables sexo, edad, tabaquismo, NYHA/CCS, hipertensión, infarto de miocardio previo, diabetes, tratamiento anticolesterolémico, grado de lesión vascular, grupo dentro del seguimiento así como técnica ICP (balón o stent) y tipo de stent. De la muestra global faltan datos sobre tabaquismo e hipertensión en 4162 de los pacientes.

MUERTE POR CUALQUIER CAUSA

En cuanto a muerte por cualquier causa vemos que el género (sexo) no implica diferencias significativas.

En cuanto a la edad como variable vemos que los pacientes de 60-69 años presentan un HR 1,97 (1,83 – 2,13) comparados con los pacientes de 59 años o menores. Para los pacientes de 70-79 o mayores de 80 años el riesgo aumenta, presentando los de estas categorías un HR 3,89 (3,35 – 4,52) y 7,67 (6,13 – 9,60), respectivamente, $p < 0,001$.

El tabaquismo constituye un riesgo algo superior para los fumadores y ex-fumadores; HR 1,20 (1,05-1,38), $p = 0,01$.

La sintomatología clínica CCS o NYHA (clases III o IV) no presenta significancia alguna ($p = 0,744$) como tampoco lo hace la hipertensión, HR 1,02 (0,88-1,17), $p = ns$.

En cambio sí lo presenta el hecho de haber padecido un infarto previo, con un riesgo que es 1,49 veces superior (1,29 – 1,72), $p < 0,001$.

También la diabetes presenta un aumento de riesgo con 1.64 veces (1,40 – 1,91), $p < 0,001$.

El beneficio del tratamiento anticolesterolémico queda patente por la disminución de riesgo de muerte, HR 0,62 (0,54 – 0,72); $p < 0,001$.

La enfermedad coronaria presenta un riesgo importante, con un riesgo que es 1,61 veces superior (1,43 – 1,81) para la enfermedad de 1-2 coronarias y 2,60 (2,05 – 3,29) veces superior en el caso de enfermedad trivascular o del TCI ($p < 0,001$.)

En cuanto al análisis de los grupos del seguimiento y tomando al grupo II como referencia vemos que existe un riesgo disminuído en el grupo I así como en el grupo III: HR 0,76 (0,40

– 1,44) y 0,84 (0,53 – 1,32), respectivamente, pero sin alcanzar significación estadística.

El grupo IV también presenta un riesgo menor de 0,38 (0,20 – 0,73) alcanzando además significación estadística ($p=0,004$). Finalmente el grupo V presenta un riesgo algo aumentado de 1,18 (0,89 – 1,57) pero sin significación estadística ($p=0,239$).

En cuanto al método (ICP de balón o stent) así como al tipo de stent (BMS, DES o de ambos tipos), vemos que tomando la ICP con BMS como referencia la mera coronariografía presenta un riesgo aumentado de 1,97 veces (1,06 – 3,68), $p<0,05$. La ICP con balón también presenta un riesgo aumentado con 1,33 (1,05 – 1,70, $p<0,05$. El stent farmacoactivo no presenta un aumento de riesgo significativo: 1,05 (0,84 – 1,32), $p=ns$. Tampoco el uso de stents combinados BMS y DES presenta una diferencia de riesgo comparado con el BMS, con un riesgo de 0,93 (0,61 – 1,43), $p=ns$.

MUERTE POR CAUSA CARDIOVASCULAR

En cuanto a muerte por causa cardiovascular vemos que el género (sexo) tampoco aquí implica diferencias significativas.

Los pacientes de 60-69 años presentan un HR 2,02 (1,83 – 2,23) comparados con los pacientes de 59 años o menores. Para los pacientes de 70-79 o mayores de 80 años el riesgo aumenta, presentando los de estas categorías un HR 4,09 (3,35 – 4,99) y 8,26 (6,13 – 11,13), respectivamente, $p<0,001$.

El tabaquismo constituye un riesgo algo superior para los fumadores y ex-fumadores; HR 1,19 (1,00-1,43), $p=0,056$.

Mientras que la sintomatología clínica en las clases III o IV CCS / NYHA no presentan significancia alguna ($p=0,654$) así como tampoco la hipertensión ($p=0,564$), sí la presenta el hecho de haber padecido un infarto previo, con un riesgo HR que es 1,58 veces superior (1,31 – 1,91), $p<0,001$.

La diabetes también presenta un aumento de riesgo con HR 1,63 (1,34 – 1,99), $p<0,001$.

El tratamiento anticolesterolémico resulta beneficioso según vemos en la disminución de riesgo de muerte, HR 0,60 (0,50-0,73), $p<0,001$.

La enfermedad coronaria presenta un riesgo importante, con HR 1,95 (1,67 – 2,27) para la enfermedad de 1-2 coronarias. En el caso de enfermedad trivascular o del TCI vemos un riesgo aún mayor: HR 3,80 (2,79 – 5,16), $p<0,001$.

En cuanto al análisis de los grupos del seguimiento y tomando al grupo II como referencia, vemos que existe un riesgo disminuído en el grupo I así como en el grupo III: HR 0,98 (0,40 – 2,41) y 0,91 (0,53 – 1,56), respectivamente, pero sin alcanzar significación estadística.

El grupo IV también presenta un riesgo menor de 0,48 (0,19 – 1,19) pero sin alcanzar significación estadística ($p=ns.$). Finalmente el grupo V presenta un riesgo algo aumentado; HR 1,39 (0,898 – 1,97). $p=0,069$.

En cuanto al método (ICP de balón o stent) así como al tipo de stent (BMS, DES o de ambos tipos), vemos que tomando la ICP con BMS como referencia la coronariografía sin ICP presenta un riesgo aumentado de 1,58 veces (0,66 – 3,80), $p=ns$. La ICP con balón también presenta un riesgo aumentado con 1,58 (1,17 – 2,13); $p=0,003$. El stent farmacoactivo no presenta un aumento de riesgo significativo: 1,16 (0,87 – 1,56), $p=ns$. Tampoco el uso de stents combinados BMS y DES presenta una diferencia de riesgo comparado con el BMS, con un riesgo de 1,12 (0,66 – 1,90), $p=ns$.

5.7.2 Análisis multivariado. Regresión de Cox con exclusión de las variables Hipertensión y Tabaquismo.

Con el objeto de aumentar el número de pacientes incluidos en el análisis multivariado se realizó el estudio con exclusión de las variables hipertensión y tabaquismo, llegando a comprender 11920 pacientes.

A continuación se presentan las tablas XX (muerte por cualquier causa) y XXI (muerte por causa cardiovascular).

Tabla XX. Mortalidad por cualquier causa.

Se han excluido las variables de Hipertensión y Tabaquismo (n=11920)

Variable	n	Fallecidos	%	HR (95%-CI)	P
Sexo					
M	3761	657	17,5	1,00	
H	8159	1516	18,6	1,08 (0,98 - 1,19)	0,128
Categorías edad					
16-59 años	3370	268	8,0	1,00	
60-69 años	3782	497	13,1	1,94 (1,85 - 2,04)	
70-79 años	3692	981	26,6	3,76 (3,40 - 4,15)	
>=80 años	1076	427	39,7	7,29 (6,28 - 8,45)	<0.001
Sintomatología Clínica					
CC/NYHA I,II	8874	1452	16,4	1,00	
CC/NYHA III,IV	3046	721	23,7	0,98 (0,89 - 1,09)	0,734
Infarto previo					
No	9459	1693	17,9	1,00	
Si	2461	480	19,5	1,46 (1,29 - 1,66)	<0.001
Diabetes					
No	10466	1877	17,9	1,00	
Si	1454	296	20,4	1,72 (1,51 - 1,97)	<0.001
Tto anticolesterolémico					
No	8187	1774	21,7	1,00	
Si	3733	399	10,7	0,59 (0,52 - 0,67)	<0.001
Lesión vascular					
Aterom. leve/moderada	3517	468	13,3	1,00	
1-2 coronarias	5397	906	16,8	1,29 (1,21 - 1,38)	
TCI o 3 coronarias	3006	799	26,6	1,67 (1,47 - 1,89)	<0.001
Grupo					
II	4086	668	16,3	1,00	
I	5533	1029	18,6	0,55 (0,40 - 0,74)	<0.001
III	165	21	12,7	0,81 (0,52 - 1,27)	0,358
IV	1226	130	10,6	0,32 (0,22 - 0,46)	<0.001
V	910	325	35,7	1,16 (0,90 - 1,50)	0,241
Tipo Stent					
BMS	2596	482	18,6	1,00	
Coronariografía	7140	1313	18,4	2,53 (1,86 - 3,44)	<0.001
Balon	777	212	27,3	1,48 (1,20 - 1,82)	<0.001
DES	1225	140	11,4	1,12 (0,92 - 1,37)	0,254
BMS y DES	182	26	14,3	0,98 (0,66 - 1,47)	0,932

Tabla XX.

Tabla XXI. Mortalidad por causa cardiovascular.

Se han excluido las variables de Hipertensión y Tabaquismo (n=11920)

Variable	n	Fallecidos	%	HR (95%-CI)	p
Sexo					
M	3761	405	10,8	1,00	
H	8159	899	11,0	1,00 (0,89 - 1,14)	0,951
Categorías edad					
16-59 años	3370	140	4,2	1,00	
60-69 años	3782	276	7,3	2,07 (1,94 - 2,20)	
70-79 años	3692	584	15,8	4,27 (3,75 - 4,86)	
>=80 años	1076	304	28,3	8,82 (7,25 - 10,71)	<0.001
Sintomatología Clínica					
CC/NYHA I,II	8874	864	9,7	1,00	
CC/NYHA III,IV	3046	440	14,4	0,98 (0,86 - 1,12)	0,774
Infarto previo					
No	9459	1001	10,6	1,00	
Si	2461	303	12,3	1,48 (1,26 - 1,75)	<0.001
Diabetes					
No	10466	1121	10,7	1,00	
Si	1454	183	12,6	1,73 (1,45 - 2,05)	<0.001
Tto anticolesterolémico					
No	8187	1064	13,0	1,00	
Si	3733	240	6,4	0,55 (0,47 - 0,65)	<0.001
Lesión vascular					
Aterom. leve/moderada	3517	252	7,2	1,00	
1-2 coronarias	5397	513	9,5	1,48 (1,37 - 1,61)	
TCI o 3 coronarias	3006	539	17,9	2,20 (1,86 - 2,60)	<0.001
Grupo					
II	3925	401	10,2	1,00	
I	5533	607	11,0	0,60 (0,41 - 0,89)	0,010
III	165	15	9,1	0,86 (0,50 - 1,46)	0,569
IV	1226	87	7,1	0,33 (0,21 - 0,53)	<0.001
V	910	194	21,3	1,33 (0,97 - 1,81)	0,074
Tipo Stent					
BMS	2596	276	10,6	1,00	
Coronariografía	7140	785	11,0	2,41 (1,63 - 3,56)	<0.001
Balon	777	137	17,6	1,84 (1,43 - 2,37)	<0.001
DES	1225	89	7,3	1,23 (0,96 - 1,58)	0,102
BMS y DES	182	17	9,3	1,17 (0,71 - 1,93)	0,544

Tabla XXI.

En las tablas XX y XXI se presenta el análisis multivariado de la muestra (n=11920). Este análisis se realiza con el fin de estudiar la implicación en la mortalidad de las variables sexo, edad, NYHA/CCS, infarto de miocardio previo, diabetes, tratamiento anticolesterolémico, grado de lesión vascular, grupo dentro del seguimiento así como técnica ICP (balón o stent)

y tipo de stent. No se han incluido a las variables de tabaquismo e hipertensión por faltar dichos datos en 4162 de los pacientes.

MUERTE POR CUALQUIER CAUSA

En cuanto a muerte por cualquier causa vemos que el género (sexo) no implica diferencias significativas.

La edad condiciona la probabilidad de muerte, pues si tomamos como referencia a los pacientes de 59 años o menores obtenemos que el riesgo de un paciente de 60-69 años es 1,94 (1,85 – 2.04) veces superior y 3,76 veces superior para los pacientes de 70-70 años, HR 1.94 (1.85 – 2.04) y 3.76 (3.40 – 4.15), respectivamente, $p<0.001$.

Mientras que la sintomatología clínica en función de clase CCS o NYHA no presenta significancia alguna ($p=0.734$) sí la presenta el hecho de haber padecido un infarto previo, con un riesgo que es 1.46 veces superior (1.29 – 1.66), $p<0.001$.

También la diabetes presenta un aumento de riesgo con 1,72 veces (1,51 – 1,97), $p<0.001$.

El beneficio del tratamiento anticolsterolémico queda patente por la disminución de riesgo de muerte, HR 0,59 (0,52 – 0,67), $p<0.001$.

La enfermedad coronaria presenta un riesgo importante, con un riesgo que es 1,29 veces superior (1,21 – 1,38) para la enfermedad de 1-2 coronarias y 1,67 veces superior (1,47 – 1,89), $p<0.001$.

En cuanto al análisis de los grupos del seguimiento y tomando al grupo I como referencia vemos que existe un riesgo disminuido en el grupo II, HR 0,55 (0,40 – 0,74), $p<0.001$. El grupo III también presenta un riesgo menor, 0,81 (0,52 – 1,27), pero sin alcanzar significación estadística: $p=0.358$.

El grupo IV también presenta un riesgo menor de 0,32 (0,22 – 0,46) 0,33 alcanzando además significación estadística ($p<0.001$). Finalmente el grupo V presenta un riesgo algo aumentado de 1,16 (0,90 – 1,50) pero sin significación estadística, $p=0.241$.

En cuanto al método (ICP de balón o stent) así como al tipo de stent (BMS, DES o de ambos tipos), vemos que tomando a ICP con BMS como referencia la mera coronariografía presenta un riesgo aumentado de 2.53 veces (1.86 - 3.44), $p < 0,001$. La ICP con balón también presenta un riesgo aumentado con 1,48 (1.20 - 1.82), $p > 0,001$. El stent farmacoactivo no presenta un aumento de riesgo significativo: 1,12 (0.92 - 1.37), $p = 0,254$. Tampoco el uso de stents combinados BMS y DES presenta una diferencia de riesgo comparado con el BMS, con un riesgo de 0,98 (0,66 – 1,47), $p = 0,932$.

MUERTE POR CAUSA CARDIOVASCULAR

En cuanto a muerte por causa cardiovascular vemos que el género (sexo) tampoco aquí implica diferencias significativas.

La edad condiciona la probabilidad de muerte, pues tomando como referencia a los pacientes de 59 años o menores obtenemos que el riesgo de un paciente de 60-69 años es 2,07 veces superior y 3,76 veces superior para los pacientes de 70-79 años, HR (1,94 - 2.20) y (3,40 – 4,15), respectivamente. Los mayores de 80 años presentan un riesgo de 8,82 (7,25 - 10,71), $p < 0,001$.

Mientras que la sintomatología clínica en función de clase CCS o NYHA no presenta significancia alguna ($p = 0,774$) sí la presenta el hecho de haber padecido un infarto previo, con un riesgo que es 1,48 veces superior (1,26 – 1,75), $p < 0,001$.

La diabetes también presenta un aumento de riesgo con 1,73 veces (1,45 – 2,05), $p < 0,001$.

El tratamiento antiolesterolémico resulta beneficioso según vemos en la disminución de riesgo de muerte, HR 0,55 (0,47 – 0,65), $p < 0,001$.

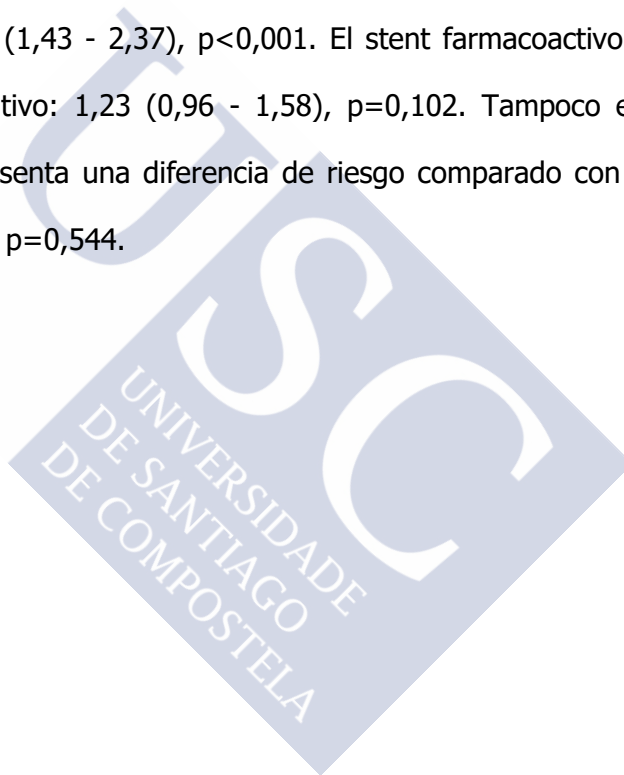
La enfermedad coronaria presenta un riesgo importante, con un riesgo que es 1,48 veces superior (1,37 – 1,61) para la enfermedad de 1-2 coronarias y para la enfermedad trivascular o de TCI tenemos HR 2,20 (1,86 - 2,60), $p < 0,001$.

En cuanto al análisis de los grupos del seguimiento y tomando al grupo II como referencia vemos que existe un riesgo disminuido en el grupo I, HR 0,60 (0,41 – 0,89), $p = 0,01$.

El grupo III también presenta un riesgo menor, 0,86 (0,50 – 1,46) pero sin alcanzar significación estadística: $p=0,569$.

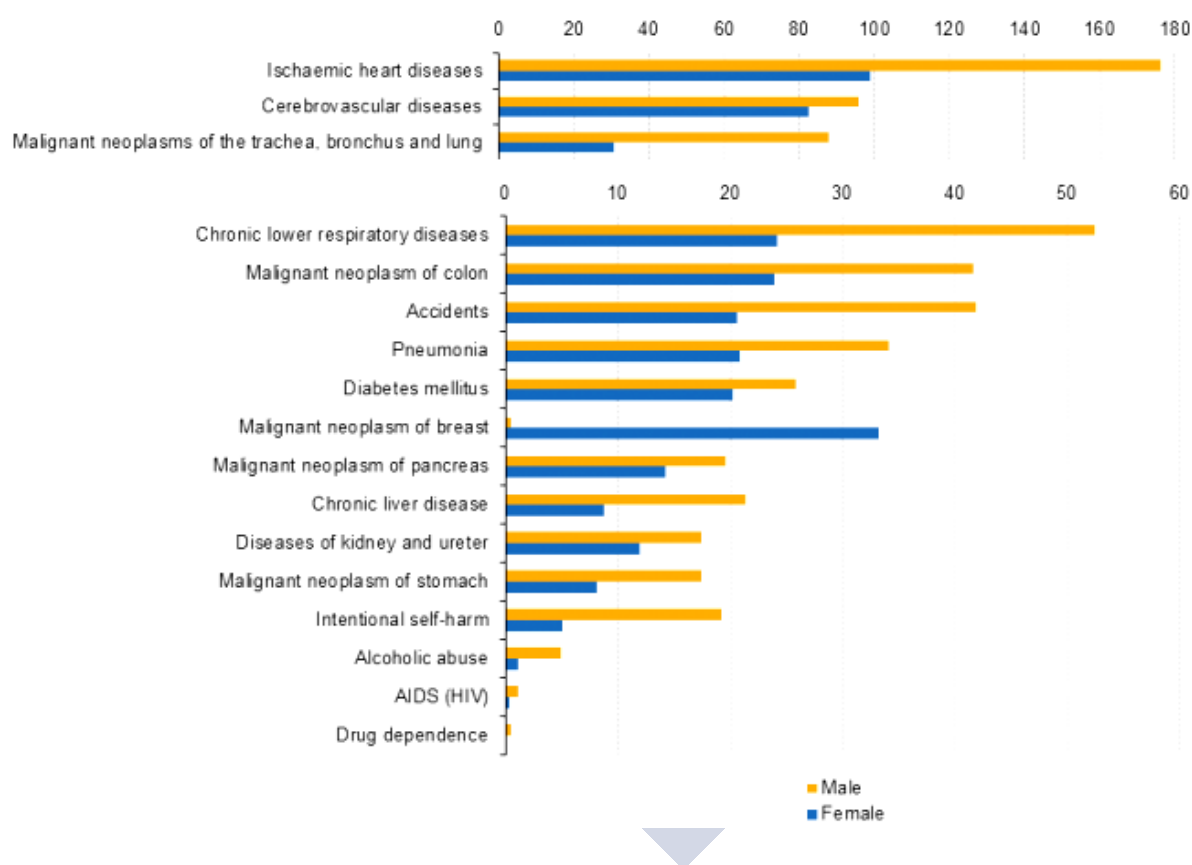
El grupo IV también presenta un riesgo menor de 0,33 (0,21 - 0,53) 0,33 alcanzando además significación estadística ($p<0,001$). Finalmente el grupo V presenta un riesgo algo aumentado de 1,33 (0,97 – 1,81), $p=0,074$.

En cuanto al método (ICP de balón o stent) así como al tipo de stent (BMS, DES o de ambos tipos), vemos que tomando a ICP con BMS como referencia la mera coronariografía presenta un riesgo aumentado de 2,41 (1,63 - 3,56), $p<0,001$. La ICP con balón también presenta un riesgo aumentado con 1,84 (1,43 - 2,37), $p<0,001$. El stent farmacoactivo no presenta un aumento de riesgo significativo: 1,23 (0,96 - 1,58), $p=0,102$. Tampoco el uso de stents combinados BMS y DES presenta una diferencia de riesgo comparado con el BMS, con un riesgo de 1,17 (0,71 - 1,93), $p=0,544$.



VI. DISCUSIÓN

Según las últimas estadísticas publicadas por EUROSTAT, la cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte entre los hombres de la Comunidad Europea y en las mujeres ha igualado la incidencia de las muertes producidas por el cáncer de mama (fig. 144).



(*) The figure is ranked on the average of male and female. Note the difference in the scales employed between the two parts of the figure. For the age standardisation, among older
Source: Eurostat (online data code: hlth_cd_asdr2)

Figúra 144.

En EE.UU. también es la principal causa de muerte y ademas origina entre 8 a 10 millones de visitas a los departamentos de urgencias por año (224-226). Según el mismo estudio de EUROSTAT, la arteriosclerosis es la principal etiología de esta patología, teniendo una incidencia muy variable entre los distintos países de la Comunidad Europea, así España esta

entre los de menor incidencia, Suecia se encuentra en el término medio y los países del Este los de mayor incidencia.

La cardiopatía isquémica presenta como síntoma cardinal la angina, habiendo sido William Heberden el primero en utilizar el término de "angina pectoris" en una conferencia en el *Royal College of Physicians* en 1768 y publicado con posterioridad en 1772 (227). Este mismo autor reconoció la gravedad de este síntoma al observar que un tercio de sus pacientes con este síntoma se morían precozmente. Cuando Heberden hizo estas aseveraciones desconocía que estos síntomas fuesen debidos al proceso arterioscleroso de las coronarias y fue Jenner en 1772 el primero en atribuir la sintomatología al proceso arterioscleroso.

En 1952, Block (228) informó de un seguimiento entre 5 y 23 años de 6882 pacientes con angina pectoris y encontró que un 15% de estos pacientes morían en el primer año y luego un 9% anualmente. Hubo que esperar hasta 1958 para poder identificar definitivamente esta patología, siendo en octubre de este año cuando Sones, aunque de forma casual, realizó la primera coronariografía. El trabajo fue publicado en 1962 (229) y este proceso diagnóstico no ha dejado de crecer desde su inicio, así en España en el año 2014 se realizaron 140461 coronariografías, con un incremento del 2,7% con respecto al año anterior (230) y en Suecia se ha registrado desde 2000 hasta 2013 un aumento de 25000 a 39000 coronariografías por año.

El presente estudio descriptivo nació con el objetivo de realizar un seguimiento de los pacientes sometidos a coronariografía en nuestro Centro de Cardiología para determinar posibles diferencias en la práctica clínica en cuanto a complicaciones, supervivencia y causa de muerte así como cualquier otra diferencia significativa entre los grupos de pacientes explorados con coronariografía, los sometidos al intervencionismo coronario percutáneo y los sometidos a cirugía cardíaca de revascularización con o sin ICP previo, además de intentar

analizar si existen diferencias entre los grupos de pacientes portadores de stents coronarios en función del tipo de stent (BMS vs. DES).

Según describimos en Material y Métodos, hemos separado los enfermos en cinco grupos diferentes, incluyendo en el Grupo I aquellos pacientes que fueron sometidos a coronariografía, pero a los que no se les aplicó otro procedimiento. Dentro de este grupo, en 4485 pacientes no hubo lesiones coronarias, lo que representa el 35,6% del total del estudio, cifra que esta algo por debajo del 39,2% referido por Patel y col. (231) en una amplia revisión de 663 hospitales comprendidos en el registro del American College of Cardiology realizado en los EE.UU. y muy por encima del 21,4% referido por Bradley (232) de la casuística de los 76 laboratorios de hemodinámica de los *Veterans Affairs*. En el referido estudio de Patel (231) se constata que aproximadamente un 60% de las coronariografías electivas no objetivan lesiones coronarias y hay centros que han informado de hasta un 70 % de coronariografías normales (233).

A pesar de la amplia oferta de exploraciones no invasivas para el diagnóstico de la cardiopatía isquémica y de las recomendaciones de las guías internacionales (234,235), la coronariografía sigue siendo la exploración mas usada y algunos autores (236,237) consideran que hay una sobreutilización de ésta. Una selección cuidadosa de los pacientes para evitar esta situación de coronariografía normal es necesaria con la finalidad de evitar los riesgos y costes inherentes a la exploración. Estos porcentajes de coronariografía normal han sido usados como un índice indirecto de calidad en la selección del paciente (238,239).

El dolor torácico recurrente de origen no cardíaco es un problema clínico muy frecuente, siendo los trastornos de reflujo gastroesofágico y alteraciones psiquiátricas las causas mas comunes (240,241), por lo que Bradley (232) hace notar que un mayor uso de los test de stress antes de la coronariografía es lo que puede explicar unos porcentajes tan bajos de coronarias normales en su experiencia. Datos publicados por Lin (242) nos muestran que en una población del Medicare sometida a intervencionismo coronario electivo, solo el 41% de

los pacientes habían sido sometidos a test de stress. Por otro lado, Bugiardini (243) describió que el dolor torácico que persiste por años después de coronariografías normales en mujeres, está asociado con desarrollo posterior de enfermedad arteriosclerosa coronaria.

Según Patel (231) son la presencia de los factores clásicos de riesgo cardiovascular los que con mayor agudeza pueden predecir la existencia de afectación coronaria y así, en los pacientes del Grupo I de nuestro estudio, estos factores de riesgo eran menos frecuentes que en el resto de los grupos. Sin embargo presenta este grupo una mortalidad cardiovascular a 10 años superior al resto (11% vs. 9,8,7%). Cuando comparamos la supervivencia en el Grupo I de los pacientes sin lesiones coronarias con los que presentaban lesiones en uno o dos vasos, observamos que la supervivencia fue mayor y con diferencia significativa en los pacientes sin lesiones coronarias (87,5 % vs. 78,5%) y es esta mortalidad la que marca la diferencia. Tal como describen Ahmadi y col. (244) la supervivencia a largo plazo en los pacientes con lesiones no significativas disminuye con el número de vasos afectados. Nos preguntamos si la decisión tomada de no hacer nada en los pacientes con lesiones en uno o dos vasos fue la acertada y si el haber sido más agresivos (no indicado en las Guías) hubiese reducido esta mortalidad, pues los resultados obtenidos por Mølstad y col. (245) muestran una supervivencia a cinco años, tanto con cirugía como con revascularización percutánea en pacientes de uno y dos vasos superior al 95%, mientras que en nuestro trabajo ésta es del 87%. Sin embargo a diez años las diferencias son mayores, pasando del 67% en nuestros pacientes a 90% en pacientes de un solo vaso con PCI o cirugía y en los pacientes de dos vasos una supervivencia del 75% con PCI y del 80% con cirugía.

Tampoco deberíamos olvidar lo descrito por Falk y col. (246) de que la mayoría de los síndromes coronarios agudos están causados por la rotura de la placa que no compromete significativamente el diámetro del vaso coronario y según refiere Gossel (247), la morfología,

composición y grado de inflamación de la placa es mas importante que el grado de obstrucción.

Son pocos los estudios que incluyen la evolución de los pacientes con lesiones no significativas y sin embargo teniendo en cuenta lo referido por Falk (246) y Gossel (247) son necesarios mas datos sobre estos pacientes para comprender sus riesgos cardiovasculares y las implicaciones terapéuticas que estos puedan acarrear.

En cuanto a la evaluación de los diferentes parametros registrados, solamente la edad mas elevada y el sexo masculino marcan diferencias significativas en la supervivencia a largo plazo, algo que por otro lado coincide con el registro de la población general.

Desde la introducción en 1977 en la práctica clínica de la angioplastia coronaria por Grüntzig (39) para el tratamiento de la enfermedad coronaria, se ha establecido un camino en progresivo crecimiento, siendo hoy en día la implantación de stent uno de los procedimientos terapéuticos mas utilizados en medicina y cada año millones de pacientes son tratados en todo el mundo con esta técnica.

La angioplastia como terapia independiente fue realizada en nuestro grupo en 386 (8%) pacientes, cifra algo superior al 6% referido por Rao (248). Los resultados a corto y medio plazo de la angioplastia coronaria estan marcados fundamentalmente por las oclusiones bruscas o las reestenosis (249,250), sin embargo King y col. (251) informaron de una supervivencia a diez años de los primeros 169 pacientes tratados por Gruntzig del 89,5%, cifra muy superior a la obtenida por Ruygrok (252) que fue del 78%, estando nuestro seguimiento con un 71% de supervivencia a 10 años mas próximo a esta ultima experiencia. Teniendo en cuenta los continuos cambios en las características de los pacientes, las indicaciones de revascularización y en las técnicas utilizadas, el conocimiento de los resultados a muy largo plazo de las antiguas angioplastias coronarias es una fuente muy importante de información y guía para la cardiología contemporánea y esencial para la planificación de estrategias de tratamiento.

La llegada de los stents coronarios en 1986, inicialmente como "parche" para las complicaciones de la angioplastia y posteriormente quedandose como estrategia de revascularización coronaria, redujo las necesidades de cirugía urgente y de reestenosis (253,254) y el uso de los stents se incrementó de forma exponencial, alcanzando en el año 2005 en Europa el 88% de todas las revascularizaciones percutáneas realizadas (36). Estas modificaciones han acarreado una mejora en la evolución de los pacientes y en nuestra experiencia al igual que lo ya referido en la bibliografía (48), la supervivencia a diez años en los pacientes con stents es significativamente mejor que la de aquellos en los que solamente se había realizado angioplastia coronaria. La necesidad de nueva revascularización se vió considerablemente disminuida con el implante del stent en relación a la angioplastia aislada y así en nuestra experiencia pasó del 33% con angioplastia al 17% con stent, resultados muy similares a los referidos por Bønaa KH et al. (255). Sin embargo la reestenosis debida a la hiperplasia de la neointima que se producía tras la implantación de los BMS de primera generación (256), fue de nuevo el estímulo para conseguir una solución, llevando al desarrollo de los DES y que son los más utilizados hoy en día.

La introducción en 2002 de los DES fue un importante paso en la revascularización coronaria percutánea y varios ensayos prospectivos y randomizados así como metaanálisis han demostrado que se precisan menos revascularizaciones de repetición cuando se emplean los DES comparado con los BMS, además del hecho de que la incidencia de muerte e IAM es similar entre ambos grupos (62,75,257). Estudios retrospectivos también han sugerido que las tasas de mortalidad e IAM en el empleo de los DES es igual o más bajo comparado con los BMS (77,258,259). Esto originó de nuevo un cambio en la actitud terapéutica y llevó a una importante penetración en el mercado de estos nuevos stents, alcanzando en algunos países hasta el 90% de todas las revascularizaciones percutáneas (36). En Europa más de 220.000 DES se implantaron en 2005 (36). En España la utilización de DES pasó de un 5% en Junio de 2002 a un 59% en 2006 (260). Sin embargo la aparición tardía de reestenosis

(261) y trombosis (262), disminuyó el entusiasmo inicial por estos stents y llevó a la realización de varios estudios, unos (258,263) que no demostraron mayor mortalidad o trombosis tardía con los DES comparados con los BMS y otros como el registro Sueco SCAAR (69) que presentó un incremento de la mortalidad en los pacientes intervenidos en los años 2003-2004 con DES. Mas tarde este mismo grupo y con los pacientes de 2005 en donde se implantaron mayor numero de DES, refirieron una reducción de la mortalidad y que lo achacan quizás al haber utilizado en un principio estos stents en pacientes de mas riesgo.

En nuestro estudio, comparando la supervivencia a largo plazo de los diferentes tipos de stents (BMS y DES) no encontramos diferencias significativas entre ellos, lo que coincide con lo referido por Bønaa (255) que en el estudio NORSTENT no encuentra diferencias significativas entre BMS y DES en cuanto a muerte por cualquier causa o nuevo infarto en un seguimiento de seis años, y resultados similares fueron referidos en el estudio BASKET-PROVE (264) en un seguimiento a dos años.

Teniendo en cuenta estos resultados y aun habiéndose demostrado que los DES reducen la incidencia de reestenosis comparados con los BMS, se ha planteado con frecuencia la pregunta ¿ Son estos stents necesarios para todos los pacientes ? y de esta se derivaría una segunda pregunta: ¿ Cuando deberían ser utilizados estos stents ?

Asi en pacientes requiriendo algun tipo de cirugía mayor no cardíaca o con problemas para mantener un tratamiento antiagregante adecuado a largo plazo, un BMS puede ser una solución mas segura. Quizas la mejor guia para este interrogante este en *National Institute for Clinical Excellence in the UK* (265).

Los DES han remplazado mayoritariamente a los BMS en la revascularización coronaria percutánea mejorando sus resultados a corto plazo (266), pero la presencia de trombosis tardía (> 1 año) se manifiesta como una complicación a tener en cuenta (267,268) y son varios los trabajos (266,269,270) que presentan una mayor incidencia de esta complicación con los DES comparado con los BMS; resultados similares a los referidos en nuestro estudio,

en el cual encontramos una mayor incidencia de trombosis en los DES (1,14%) que en los BMS (0,8%), aunque estas diferencias no marcaron significado estadístico. Esta situación esta explicada para algunos (81,271) por el incremento de implantación de estos stents en pacientes con indicaciones "fuera de guia". Sin embargo tambien hay estudios como el NORSTENT (255) y el EXAMINATION (272) en donde la incidencia de trombosis tardía es mas baja (0,8%) con los DES que con los BMS (1,2%) .

En nuestro estudio la incidencia de trombosis del stent cuando se utilizan simultaneamente stents diferentes (BMS / DES) se incrementa hasta un 6,6%, no encontrando explicación a esta situación que no hemos visto reflejada en la bibliografía, aunque sí esta reconocido como factor favorecedor de trombosis el hecho de ser portador de múltiples stents (273).

Como venimos indicando, la revascularización coronaria percutánea ha ido modificando su armamentario a medida que fueron surgiendo complicaciones y si en un principio se pensó que con los DES se tenia resuelto el problema de las reestenosis y trombosis tempranas al suprimir la hiperplasia neointimal mediante la liberación controlada de drogas antiproliferativas, esto solo fue de forma parcial, y como acabamos de presentar, la aparición de trombosis tardía planteó un nuevo reto.

Estudios necrópsicos en humanos, experimentos en animales y determinaciones mediante ultrasonidos intravasculares, demostraron que la trombosis tardía esta relacionada directamente con el retraso en la cicatrización de la pared arterial y el remodelado del vaso que recibe el stent, lo que origina una inflamación (274-276). La persistencia en el vaso del polímero del stent despues de haberse completado la liberación de las sustancias antiproliferativas se considera como el desencadenante del proceso inflamatorio crónico y por tanto favorecedor de la trombosis tardía (58,277).

De nuevo, con la finalidad de reducir los efectos adversos que indicamos con anterioridad, se desarrollaron los stents biodegradables, que siendo DES presentan un soporte de polímero degradable en un periodo entre 6 y 9 meses, periodo que se considera de mayor riesgo de

proliferación intimal, tratando de conseguir una reducción del riesgo de reestenosis. El producto final de esta degradación es dióxido de carbono y agua (278). Conceptualmente, una vez que son absorbidos, solamente el vaso cicatrizado queda sin prótesis residuales y por tanto sin estímulos para el proceso que antes era el desencadenante de la inflamación crónica y por tanto de la trombosis tardía. Sin embargo, este proceso de degradación con liberación de agua, puede teóricamente inducir hinchazón del esqueleto del stent, produciendo un mayor grado de hiperplasia neointimal (279).

Datos extraídos de diferentes metaanálisis refieren una mejoría en cuanto a trombosis tardía con los stents biodegradables cuando se comparan con los BMS (266) y con los DES no degradables (280-283), sin embargo Cassese y col (284) en un metaanálisis publicado en 2016 refiere que los pacientes con stents biodegradables tienen un mayor riesgo de trombosis que los no biodegradables y una mayor incidencia de infarto de miocardio, presentando ambos un riesgo de muerte similar. Refieren también un peor resultado angiográfico a 10 meses con los stents biodegradables, lo que ya había sido descrito con anterioridad (285,286). En nuestro estudio no se utilizaron stents biodegradables.

El stent definitivo aun no se ha conseguido, por lo que estudios mas amplios y a muy largo plazo serán necesarios para definir el papel de los stents actuales en la práctica clínica diaria. La presencia de eventos cardíacos adversos mayores tras revascularización percutánea son importante causa de morbi-mortalidad (287) y la detección y tratamiento de los factores de riesgo de estos eventos es importante para mejorar la supervivencia a largo plazo.

La diabetes mellitus es una enfermedad reconocida como factor de riesgo coronario y estudios randomizados recientes (288,289) continúan mostrando peores resultados en los pacientes diabéticos tratados con PCI e incluso hay trabajos (290) que refieren una mayor incidencia de trombosis del stent. En nuestro estudio, la supervivencia de los pacientes diabéticos con PCI es significativamente inferior que la de los no diabéticos.

Hay algunas razones por lo que los resultados tras PCI son peores en los diabéticos. Primeramente, en los pacientes diabéticos son mas frecuentes otros factores de riesgo como hipertensión, arteriopatía periférica, disfunción renal y enfermedad cerebrovascular (291,292). En segundo lugar, el patrón de la enfermedad coronaria en estos pacientes es mas extensa y compleja (293) y por ultimo, tras una exitosa PCI, la diabetes se asocia con una mayor incidencia de reestenosis del stent (148).

En nuestro estudio, el sexo femenino, la presencia previa de un infarto y ser portadores de lesiones multivaso tambien se asociaron a una menor supervivencia a largo plazo.

El ICP como tratamiento de la enfermedad coronaria está cada vez mas extendido. Se calcula que entre un 15 y un 30% de los pacientes sometidos a ICP van a precisar cirugía de revascularización miocárdica (138,141), de modo que el número de pacientes que requieren cirugía y son portadores de stent va a incrementarse de un modo paralelo. Este incremento del numero de pacientes que llegan al quirófano de cirugía cardíaca con uno o varios stent ha evolucionado desde 2004 con un 7,8% de los pacientes, 2005 un 21,5%, 2006 un 23,4%, 2007 un 25,3% y en 2008 un 22%. En nuestro estudio sin embargo el porcentaje de pacientes que precisaron de cirugía después de haberse realizado ICP fue muy bajo (3,7%) con respecto a lo ya referido en la bibliografía, lo cual puede guardar relación con ser un grupo de pacientes pertenecientes a los primeros años de la década del 2000. El estudio realizado por Bønaa (255) en Noruega refiere una incidencia próxima, ya que a sólo 6 años de seguimiento los pacientes sometidos a ICP (stent) presentan una incidencia de revascularización quirúrgica de 4,8%.

En este grupo de pacientes se ha referido una mayor incidencia de complicaciones y muerte tras la cirugía, siendo uno de los trabajos mas destacados en la literatura sobre este tema el de Matias Thielmann (294). Este autor publica un artículo donde trata de evaluar si el hecho de ser portador de uno o varios stent supone un factor de riesgo independiente para la evolución de aquellos pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica.

En el estudio de Thielmann (294) se concluye que el ICP previo supone un factor de riesgo aislado e incrementa la mortalidad intrahospitalaria con una OR de 2,24 (1,52- 2,31; IC 95%; $p < 0,001$) y la incidencia de MACEs con una OR de 2,28 (1,38-3,59; IC 95%; $p < 0,001$). Los resultados reflejados en su Tesis Doctoral *"Implicaciones pronósticas del intervencionismo coronario percutáneo en la cirugía cardíaca"* por Martínez Cereijo (295) del equipo de Cirugía Cardíaca de Santiago de Compostela, siguen la misma línea y marcan una mayor diferencia, pues tras un análisis de regresión logística determinan que el ICP previo supone un incremento de riesgo de forma independiente, de tal modo que la mortalidad ajustada a riesgo según Euroscore se incrementa con una OR de 7,62 (2,08-27,7; IC 95%; $p < 0,002$). De este modo se confirma la hipótesis de incremento de riesgo del paciente portador de stent para todo tipo de cirugía cardíaca y no solo para cirugía de revascularización miocárdica, lo que confirma Armstrong (296) en un trabajo muy reciente con mas de 12000 pacientes y donde asevera que ser portador de stent y haber recibido una revascularización incompleta incrementa las posibilidades de infarto postoperatorio en un 19% tras una cirugía no cardíaca. La principal causa de mortalidad fue el bajo gasto postoperatorio. En este mismo estudio, al analizar los resultados, se observa que el efecto perjudicial de los stents en el postoperatorio de cirugía cardíaca no solo se expresa en términos de mortalidad absoluta, sino también en términos de morbilidad, y al igual que lo referido por Thielmann (294) observa un incremento significativo de necesidad de transfusión postoperatoria en los pacientes con stent previo a la cirugía, hechos que según refieren Fitchett (297) y Barash (298) guardan relación con la mayor necesidad de tratamiento antiagregante plaquetario que precisan estos pacientes y que no siempre es aconsejable suprimir con antelación a la cirugía.

En nuestro estudio no hemos objetivado una mayor mortalidad postoperatoria comparando con los pacientes sometidos a cirugía únicamente, y la supervivencia a 1, 3, y 5 años es similar a la observada en los pacientes con cirugía. Otro autor que niega que el ICP previo

suponga un factor de peor pronóstico para los pacientes sometidos a CABG es Gaszewska (299). En su caso siguen la evolución de los pacientes a 3 años, concluyendo que si bien es más frecuente la recurrencia de la angina en los pacientes sometidos a ICP previo, la evolución global de los pacientes no es significativamente peor, lo que coincide con nuestro grupo.

En nuestro trabajo, ninguno de los factores de riesgo coronario presentan influencia en la supervivencia a largo plazo de este grupo de pacientes, siendo un estadio de la NYHA alto y una edad superior a los 70 años los que sí influyen en su evolución. Sin embargo autores como Johnson (300) observó en su estudio que el número de lesiones coronarias en el grupo de pacientes con stent era superior, así como la incidencia de diabetes. En el trabajo de Martínez Ceréjio (295) también hay más diabéticos con formas de enfermedad más severa en el grupo de pacientes con stent (4% en el grupo sin stent frente a un 8% en el grupo con stent, $p < 0,0001$). Estos autores promueven que la estrategia de revascularización inicial debe ser seriamente considerada en función de los marcadores de riesgo de una enfermedad coronaria más severa, la cual iría a favor de realizar una terapia revascularizadora quirúrgica en vez de un ICP inicialmente. Esta tesis está también apoyada por cuatro ensayos clínicos (55, 72, 130, 147) y cuatro registros multicéntricos (141, 301-303) que comparan el ICP frente a la cirugía como terapia revascularizadora en los pacientes diabéticos, obteniendo como resultando un beneficio de la cirugía frente al ICP. Dicho beneficio se obtiene en términos de supervivencia y reducción de re-revascularización, particularmente en enfermedad de TCI o tres vasos y diabetes (303, 304). Se ha demostrado que la diabetes tipo 2 es un factor de riesgo para la reestenosis intra-stent. Ello se correlaciona con el incremento sérico de lipoproteína de baja densidad. Este incremento se debe a anormalidades metabólicas causadas por la diabetes. Se cree que actúa como un factor de crecimiento neo-intimal en el stent implantado. Por ello la cirugía debe considerarse como primera opción terapéutica en los pacientes diabéticos (305). Sin embargo Park DW (306)

concluye que el pronóstico del ICP con stent farmacoactivos es igual al de la cirugía medido en términos de supervivencia, aunque presentan mayor recurrencia de angina.

En el estudio IMAGINE (307) el grupo de pacientes portadores de stents están con mayor frecuencia sometidos a tratamiento hipolipemiante, lo que coincide con nuestro estudio donde en el grupo con stent eran un 70% los tratados con estatinas, mientras que en el grupo de cirugía sin stent solamente estaban el 53%. Cifras muy similares a las nuestras son reflejadas por Martínez Cereijo (295) (70% vs 53%; p 0,0001). En la literatura están descritos los efectos beneficiosos de las estatinas en el pronóstico de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC (308). Está demostrada una reducción significativa de los niveles postoperatorios de Troponina I y CPK-MB, en nuestro estudio no podemos confirmar esa reducción de niveles postoperatorios de troponina I en función de la toma previa de estatinas. Según el mismo estudio de Martínez Comendador (308), existe un efecto antiinflamatorio de las estatinas que puede disminuir la incidencia de complicaciones postoperatorias.

La enfermedad coronaria es la principal causa de morbi-mortalidad en la población general (309), el tratamiento médico aislado aporta un pobre resultado en cuanto a supervivencia y es la revascularización de los territorios afectados la técnica ideal, debiéndose buscar aquella que presente una mínima morbi-mortalidad, mejore la supervivencia a largo plazo, mejore la calidad de vida y no precise de futuras revascularizaciones.

Las opciones actuales de revascularización coronaria incluyen la cirugía y la revascularización percutánea. La revascularización quirúrgica fue la primera en ser utilizada y siendo la única opción por mucho tiempo, pero con el gran desarrollo de las técnicas diagnósticas y PCI, se ha producido un cambio y este ha traído una reducción del Bypass quirúrgico y un gran incremento del PCI. Así en nuestro estudio, de un total de 6116 pacientes que fueron revascularizados, solamente el 20% fueron remitidos a cirugía directamente.

Según la *Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task Force* que escoge la mortalidad tras cirugía coronaria como llave para comparación del cuidado postoperatorio (310-312), la mortalidad temprana (la acaecida dentro de los 30 primeros días tras cirugía) debe estar entre el 1% al 3%, refiriendo una mortalidad anual tras este tipo de revascularización de 2,7% a 4,2% (132,313), lo que supone unas supervivencias del 90% a cinco años, 74% a diez años y del 36% a veinte años (313,314). Nuestros resultados están claramente relacionados con los referidos por estos trabajos, pues en nuestro grupo hubo una mortalidad temprana del 1,79% y aunque las curvas de supervivencia en nuestros pacientes no abarcan periodos tan largos, las supervivencias del 96% a un año, 94,5% a dos años y medio y del 91% a cinco años, son similares a las referidas por la *Society of Thoracic Surgeons*.

La mayor parte de la cirugía de revascularización coronaria se hace bajo circulación extracorpórea y como ya se conoce desde un principio y tal como demostró bioquímicamente Martínez-Comendador (308) en un trabajo reciente, todos los pacientes intervenidos bajo CEC presentan un cuadro inflamatorio que es la causa de la mayoría de las complicaciones postoperatorias. Con la finalidad de reducir este proceso inflamatorio y mejorar los resultados de esta cirugía, surgió la revascularización coronaria sin bomba y aunque hay trabajos (315) que refieren reducir la morbilidad comparando con la CEC, también existen múltiples estudios que sugieren que la cirugía sin bomba no es superior a la cirugía con bomba (316) e incluso puede estar asociada con una permeabilidad del injerto inferior, tanto a corto como largo plazo y esto puede comprometer la supervivencia a largo plazo (317). En el ultimo metaanálisis publicado por Takagi y Umemoto (318) en el que se incluyen 22 estudios, el numero de injertos por paciente y el porcentaje de revascularización completa fue significativamente mayor en los pacientes intervenidos con CEC. Estos mismos autores habían publicado con anterioridad (319) una reducción del 37% en la mortalidad del seguimiento en los pacientes con revascularización completa comparando con la incompleta.

Es cierto que la cirugía sin bomba realizada por equipos con gran experiencia con ella, se asocia a una menor incidencia de ACV, transfusiones y una estancia postoperatoria mas corta (320,321) .

En nuestro estudio, todos los pacientes fueron intervenidos bajo CEC y la mortalidad temprana así como la supervivencia a largo plazo se asemejan a los estudios de la cirugía sin bomba, tal como esta referido en la bibliografía citada con anterioridad. No conocemos con exactitud el porcentaje de revascularizaciones completas de nuestro grupo, pero teniendo en cuenta la supervivencia a largo plazo, esta se puede comparar de forma satisfactoria con la referida en la bibliografía (322) con revascularización completa.

Otro apartado de interés en relación con la revascularización quirúrgica es el porcentaje de cirugía arterial, pues se han descrito (323) beneficios a largo plazo de una revascularización arterial completa en presencia de enfermedad multivaso, sin embargo la utilización solamente de injertos arteriales esta en cifras bajas, así en Europa se encuentra en un 12% y en EE.UU. en un 5% (324). En nuestra experiencia fue del 7%.

Un factor de riesgo cardiovascular que en nuestra experiencia sí presenta influencia sobre la evolución a largo plazo es la diabetes y en un trabajo publicado por Tatoulis (325) con un 35% de cirugía arterial total, se describen mejores resultados a largo plazo en los enfermos diabéticos con este tipo de cirugía que con la convencional. Es de sobra conocido la alta permeabilidad de la mamaria izquierda (a muy largo plazo 90% a 20 años) (179,326) y su resistencia al proceso arterioscleroso, lo que podría favorecer los buenos resultados tardíos de la cirugía arterial.

Los resultados postoperatorios tras revascularización quirúrgica en mujeres han sido exhaustivamente estudiados debido a una mayor mortalidad temprana así como una mayor morbilidad (327,328), sin embargo en nuestro estudio no hemos observado estas diferencias y siendo nuestros resultados similares a los referidos por Nicolini (329) en una revisión

reciente y donde refiere que el género femenino no fue un predictor de muerte a largo plazo.

Un punto final en nuestra discusión es el de enfrentar los resultados obtenidos con los dos tipos de revascularización coronaria, pues aunque esto no forma parte del objetivo del trabajo, si es un tema de mucha actualidad y de alguna forma nos permite conocer si nuestro proceder esta de acorde con lo descrito en la bibliografía.

El tratamiento óptimo de la enfermedad coronaria ha sido debatido por muchos años y aún sigue debatiéndose en la actualidad a medida que nuevos argumentos para ambas técnicas - Bypass coronario e ICP- se van sumando a la discusión con los avances tecnológicos, mejoras quirúrgicas o progresos en los tratamientos médicos. En general, la mayoría de los estudios tanto randomizados como observacionales han indicado una superioridad de la cirugía comparada con ICP en cuanto a supervivencia de los pacientes con afectación multivaso o patología coronaria complicada (207). Con la introducción de los DES y el posterior desarrollo de los DES de segunda y tercera generación se ha creado un argumento en favor de la ICP (330,331). Sin embargo trabajos como los de Hlatky (332) y Mølstad (333) ponen en cuestión esas decisiones pues los resultados en cuanto a supervivencia no han cambiado con la introducción de los DES.

La efectividad de ambas técnicas esta limitada por la recurrencia de síntomas causada por el fallo de los injertos, de los stents o por la progresión de la arteriosclerosis en los vasos nativos. La permeabilidad de los injertos esta relacionada con el tipo de conducto utilizado y el modo de intervención, la función endotelial y la modificación de varios factores de riesgo. Así la superior permeabilidad de la arteria mamaria sobre la vena safena ha sido extensivamente descrita (334). Por otro lado la ICP es la técnica de revascularización mas frecuentemente utilizada, sin embargo la asociación entre lesión endotelial y stent esta claramente demostrada (335), lo que promueve una inflamación que tiene repercusión en la evolución a medio-largo plazo.

Cuando revisamos las características clínicas de nuestros pacientes sometidos a cirugía o ICP, nos encontramos con pacientes mas viejos y una mayor incidencia de tabaquismo, hipertensión, diabetes, infarto previo, estadio funcional de la NYHA y afectación multivaso en el grupo quirúrgico, lo que parece estar ya descrito en la literatura (245,336) y lo que podría tener su repercusión en la supervivencia a largo plazo. Sin embargo cuando examinamos nuestra supervivencia observamos al igual que Moshkovitz (337) y Mølstad (245) que en los pacientes de uno o dos vasos no hay diferencias entre cirugía e ICP, pero en los pacientes con afectación multivaso existe una mayor supervivencia (245) estadísticamente significativa en el grupo quirúrgico y esta diferencia, al contrario de lo referido por Chang (338), ya es en nuestros pacientes significativa al primer año. Tal como se describe en la bibliografía (338,339) la diferencia a partir del cuarto año se hace mas marcada a favor de la cirugía, lo que en nuestra experiencia es patente.

Reestenosis y repetición de revascularización han sido descritas como importantes contribuciones a la mortalidad a medio y largo plazo (340,341), siendo una de las principales causas de estas la realización de una revascularización incompleta (342), que según Armstrong (296) alcanza el 34,7% en los pacientes con ICP, cifra mas alta que la observada tras cirugía (342). En un metaanálisis (343) de pacientes con coronariopatía multivaso, la necesidad de repetir revascularización fue significativamente mas frecuente en los pacientes con ICP que con cirugía, lo que es similar a lo obtenido por nosotros, pues en nuestro grupo de ICP la necesidad de nueva revascularización fue del 33,5%, mientras que en el grupo quirúrgico fue del 2,5%. En el estudio SYNTAX (344) el porcentaje de nuevas revascularizaciones tras ICP fue del 13,5% a los doce meses y del 30% a los cinco años y en este mismo estudio se dice que la revascularización incompleta es un predictor independiente de efectos cardíacos adversos tras ICP, pero no tras cirugía coronaria (345). Para los pacientes con score SYNTAX mas bajo las ventajas de la cirugía fueron mejores pero no significativamente diferentes, aunque este score esta mas dirigido a ICP que a cirugía

(346). Moshkovitz (337) y Chang (338) también refieren diferencias significativas en este apartado.

Sabik (345) en su editorial se pregunta el porque la cirugía es mas efectiva que la ICP en el tratamiento de la coronariopatía compleja y refiere que aun dejando aparte la revascularización incompleta, con ICP se trata la estenosis presente en ese momento, sin embargo con la cirugía se trata la estenosis actual y las posibles y futuras estenosis que se puedan desarrollar en la porción proximal del vaso tratado y en esta dirección esta la aseveración de Moshkovitz (337) que el beneficio a largo plazo de la cirugía de revascularización coronaria en diabéticos esta relacionado con la protección por parte de los conductos arteriales de nuevos eventos coronarios consecuencia de la progresión de la enfermedad.

Según Kinnaird (347) los estudios mas actuales parecen sostener la idea de que la cirugía es la estrategia óptima para la revascularización coronaria y Boden (348) comenta que la mayoría de los cardiólogos e internistas continúan recomendando la ICP a los pacientes con enfermedad coronaria multivaso o lesiones complejas a pesar de los datos aportados por múltiples estudios randomizados. La evidencia de que esto es así nos lo muestra Hannan (349) con los datos del estado de New York, donde encuentra que únicamente al 53% de los pacientes con indicación de revascularización quirúrgica se les recomienda cirugía si la decisión es tomada por un cardiólogo intervencionista sólo.

VII. CONCLUSIONES

- 1.- El porcentaje de coronariografías en blanco fue muy elevado.
- 2.- El seguimiento de los pacientes con lesiones no significativas o de uno o dos vasos, debe mejorarse.
- 3.- No hemos observado diferencias en cuanto a supervivencia a largo plazo entre DES y BMS.
- 4.- La incidencia de trombosis fue mayor con los DES que con los BMS.
- 5.- La incidencia de trombosis se incrementó mucho cuando se utilizaron simultáneamente DES y BMS.
- 6.- La presencia de diabetes influyó desfavorablemente en la evolución a largo plazo de los pacientes con stents.
- 7.- La ICP previa a cirugía de revascularización coronaria no tuvo influencia en los resultados ni en la evolución a largo plazo.
- 8.- El porcentaje de pacientes coronariografiados y referidos a cirugía fue bajo.
- 9.- La revascularización quirúrgica presentó mejores resultados y mayor supervivencia a largo plazo.
- 10.- El porcentaje de nuevas revascularizaciones fue mucho mas alto con ICP que con cirugía.



VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, *et al.* A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular lesions of the Council on Atherosclerosis. American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1512-1531.
2. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, *et al.* Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262-1275.
3. Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989;9:119-32.
4. Burke AP, Farb A, Malcom GT, *et al.* Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease. *JAMA* 1999;281:921-926.
5. Fishbein MC & Siegel RJ. How big are coronary atherosclerotic plaques that rupture? *Circulation* 1996; 94: 2662-2666.
6. Levin DC & Fallon JT. Significance of the angiographic morphology of localized coronary stenoses: histopathologic correlations. *Circulation* 1982; 66: 316-320.
7. Ellis S, Alderman EL, Cain K, *et al.* Morphology of left anterior descending coronary territory lesions as a predictor of anterior myocardial infarction: a CASS Registry Study. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1481-1491.
8. Kragel AH, Gertz SD, & Roberts WC. Morphologic Comparison of frequency and types of acute lesions in the major epicardial coronary arteries in unstable angina pectoris, sudden coronary death and acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:801-808.
9. Webster MSI, Chesebro JH, Smoth HC, *et al.* Myocardial infarction and coronary artery occlusion: a prospective 5-year angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:218A.
10. Fuster V, Frye RL, Kennedy MA, *et al.* The role of collateral circulation in the various coronary syndromes. *Circulation* 1979;59:1137-1144.
11. Berenson GS, Webber LS, Srinivasan SR, *et al.* Black-white contrasts as determinants of cardiovascular risk in childhood: precursors of coronary artery and primary hypertensive diseases. *Am Heart J* 1984;108:672-683.
12. Kolodgie FD, Gold HK, Burk AP, *et al.* Intraplaque haemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med* 2003;349:2316-2325.
13. Schwartz SM, deBlois D & O'Brien ER. The intima. Soil for atherosclerosis and restenosis. *Circ Res* 1995;77:445-465.
14. Moreno PR, Purushothamann KR, Fuster V, *et al.* Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerosis lesions of human aorta: implications for plaque vulnerability. *Circulation* 2004;110:2032-2038.
15. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, *et al.* Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2379-2393.

16. Ernst E. The role of fibrinogen as a cardiovascular risk factor. *Atherosclerosis* 1993;100:1-12.
17. Aviram M & Brook JG. Platelet activation by plasma lipoproteins. *Prog cardiovasc dis* 1987;30:61-72.
18. Miller GJ. Hemostasis and cardiovascular risk. The British and European experience. *Arch pathol Lab Med* 1992;116:1318-1321.
19. Scanu AM. Lp(a) as a marker for coronary heart disease risk. *Clin Cardiol* 1991;14:135-39
20. Sugiyama S, Okada Y, Sukhova GK. Macrophage myeloperoxidase regulation by granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes. *Am J pathol* 2001;158:879-891.
21. Fuster V, Badimon L, Cohen M, *et al.* Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1988;77:1213-1220.
22. Ambrose JA, Winters SL, Arora RL, *et al.* Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:472-478.
23. Hao H, Ropraz P, Verin V, *et al.* Heterogeneity of smooth muscle cell populations cultured from pig coronary artery. *Arterioscler Thromb vasc Biol* 2002;22:1093-1099.
24. Burke AP, Weber DK, Kolodgie Fd, *et al.* Patophysiology of calcium deposition in coronary arteries. *Herz* 2001;26: 239-244.
25. Swaye PS, Fisher LD, Litwin P, *et al.* Aneurysmal coronary artery disease. *Circulation* 1983;67:134-138.
26. Manginas A & Cokkinos DV. Coronary artery ectasias: imaging, functional assessment and clinical implications. *Eur Heart J* 2006;27:1026-1031.
27. Sorrel VL. Origins of coronary artery ectasia. *Lancet* 1996;20:136-137.
28. Lamblin N, Bauters C, Hermant X, *et al.* Polymorphisms in the promoter regions of MMP-2, MMP-3, MMP-9 and MMP-12 genes as determinants of aneurysmal coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:43-48.
29. Srivatsa SS, Edwards WD, Boos CM, *et al.* Histologic correlates of angiographic chronic total artery occlusions: influence of occlusion duration on neovascular channel pattern and intimal plaque composition. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:955-963.
30. Stone GW, Kandzari DE, Mehran R, *et al.* Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries : a consensus document: part I. *Circulation* 2005;112: 2364-2372.
31. Sueishi K, Yonemitsu Y, Nakagawa K, *et al.* Atherosclerosis and angiogenesis. Its pathophysiological significance in humans as well as in an animal model induced by the gene transfer of vascular endothelial growth factor. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 811:311-322.
32. Van der Wal AC. Coronary artery pathology. *Heart* 2007;93:1484-1489.
33. Elming H & Kober L. Spontaneous coronary artery dissection. Case report and literature review. *Scand Cardiovas J* 1999;33:175-179
34. Kuijpers TW, Biezeveld M, Achterhuis A, *et al.* Longstanding obliterative panarteritis in Kawasaki`s disease: lack of cyclosporin A effect. *Pediatrics* 2003;112:986-992.

35. Bobryshev YV & Lord RS. Vascular-associated lymphoid tissue (VALT) involvement in aortic aneurysm. *Atherosclerosis* 2001;154:15-21.
36. Praz L, Cook S & Meier B. Percutaneous coronary interventions in Europe in 2005. *Eurointervention* 2008;3:442-446.
37. Ong AT, McFadden EP, Regar E. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2088-2092.
38. Schwalm T, et al. Current treatment and outcome of coronary in-stent restenosis in a cohort of 142678 patients – report from the Swedish angiography and angioplasty registry (SCAAR). TCT Abstract, 2011.
39. Grüntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978;1:263
40. Grüntzig A, Senning A & Siegenthaler W. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979;301:61-68.
41. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
42. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, et al. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. *N Engl J Med* 1991;324:13-17.
43. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000;102:624-629.
44. Pache JU, Kastrati A, Mehilli J, et al. Intracoronary stenting and angiographic results :strut thickness effect on reestenosis outcome (ISAR-STEREO-2) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1283-1288.
45. Kereiakes DJ, Cox DA, Hermiller JB, et al. Usefulness of a cobalt chromium coronary stent alloy. *Am J Cardiol* 2003;92:463-466.
46. Wong SC, Kent KM, Mintz GS, et al. Percutaneous transcatheter repair of a coronary aneurysm using a composite autologous cephalic vein-coated Palmaz-Schatz biliary stent. *Am J Cardiol* 1995;76:990-991.
47. Papafklis M, Sianos G, Cost B, et al. Clinical and angiographic follow-up after overlapping implantation of polytetrafluoroethylene covered stents with drug-eluting stents. *Eurointervention* 2006;2:218:223.
48. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, et al. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet* 1998;352(9129):673-681.
49. Kastrati A, Schömig A, Dirschinger J, et al. Increased risk of reestenosis after placement of gold-coated stents: results of a randomized trial comparing gold-coated with uncoated steel stents in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;101:2478-2483.
50. Unverdorben M, Sippel B, Degenhardt R, et al. Comparison of a silicon carbide-coated stents versus a noncoated stent in human beings: the Tenax vs Nir Stent study` s long-term outcome. *Am Heart J* 2003;145:E17.

51. Windecker S, Simon R, Lins M , *et al.* Randomized comparison of a titanium-nitride-oxide-coated stent with a stainless steel stent for coronary revascularization: the TINOX trial. *Circulation* 2005;111:2617-2622.
52. Giraud-Sauveur Y. TITAN 2 bio-active stent (BAS) with titanium-NO. *Eurointervention* 2007;3:526-528.
53. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, *et al.* Sirolimus-eluting stents vs standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-1323.
54. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, *et al.* A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350:221-231.
55. Serruys PW, Ong AT, van Hwerden LA *et al.* Five-year outcomes after coronary stenting vs bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:575-581.
56. Serruys PW, Ong ATL, Pick JJ, *et al.* A randomised comparison of a durable polymer Everolimus-eluting stent with bare metal coronary stent: The SPIRIT first trial. *Eurointervention* 2005;1:58-65.
57. Daemen J & Serruys PW (2007) Drug-eluting stent update (2007): Part I: a survey of current and future generation drug-eluting stents: meaningful advances or more of the same? *Circulation* 2007;116:316-328.
58. Finn AV, Nakazawa G, Joner M, *et al.* Vascular responses to drug-eluting stents: importance of delayed healing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1500-1510.
59. Marx SO, Marks AR. Bench to bedside: the development of rapamycin and its application in stent restenosis. *Circulation*.2001;104:852-5.
60. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, *et al.* Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries : a quantitative coronary angiography and three dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001;103:192-195.
61. Lemos PA, Hoyer A, Goedhart D, *et al.* Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-eluting stent evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. *Circulation* 2004;109:1366-1370.
62. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, *et al.* Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with BMS. *N Engl J Med* 2007;356:1030-1039.
63. Muldowney JA, 3rd, Stringham JR, Levy SE, *et al.* Antiproliferative agents after vascular plasminogen activator inhibitor-1 expression: a potential prothrombotic mechanism of drug-eluting stents. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:400-406.
64. Obata JE, Kitta Y, Takano H, *et al.* Sirolimus-eluting stent implantation aggravates endothelial vasomotor dysfunction in the infarct-related coronary artery in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1305-1309.
65. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, *et al.* Randomized study to assess the effectiveness of slow and moderate release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003;108:788-794.
66. Kamath KR, Barry JJ, Miller KM. The TaxusTM drug-eluting stent: a new paradigm in controlled drug delivery. *Adv Drug Deliver Rev.* 2006;58:412-36.

67. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, *et al.* Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007;369:667-678
68. Mauri L, Hsich WH, Massaro JM. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007; 356:1020-1029.
69. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, *et al.* Long-term outcomes with drug-eluting stents vs BMS in Sweden. *N Engl J Med* 2007;356:1009-1019.
70. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, *et al.* Incidence, predictors and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126-2130.
71. Sim I, Gupta M, McDonald K, *et al.* A meta-analysis of randomized trials comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous transluminal coronary angioplasty in multivessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995;76:1025-1029.
72. The SoS Investigators. Coronary artery bypass surgery vs percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel disease (The Stent or Surgery trial) a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:965-970.
73. Morrison DA, Setti G, Sacks J, *et al.* Percutaneous coronary intervention vs repeat bypass surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia: AWESOME randomized trial and registry experience with post-CABG patients. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1951-1954.
74. Joner M, Finn AV, Farb A, *et al.* Pathology of drug eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:193-202.
75. Stettler C, Wandel S, Allemann S, *et al.* Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370(9591):937-948.
76. Williams DO, Abbott JD, Kip KE, for the DI. Outcomes of 6906 patients undergoing percutaneous coronary intervention in the era of drug-eluting stent: report of the DEScover registry. *Circulation* 2006;114:2154-2162.
77. Marzocchi A, Saia F, Piovaccari G, *et al.* Long-term safety and efficacy of drug-eluting stents: two-year results of the REAL multicentre registry. *Circulation* 2007;115:3181-3188.
78. Abbott JD, Voss MR, Nakamura M, *et al.* Unrestricted use of drug-eluting stents compared with bare-metal stents in routine clinical practice: findings from the national heart, lung and blood institute dynamic registry. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2029-2036.
79. Serruys PW & Daemen J. The SCAAR registry or the Swedish yo-yo. *Eurointervention* 2007;3:297-300.
80. Serruys PW, Daemen J, Morice M-C, *et al.* Three year follow-up of the ARTS II-sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel coronary artery disease. *Eurointervention* 2007;3:450-459.
81. Win HK, Caldera AE, Maresh K, *et al.* Clinical outcomes and stent thrombosis following off-label use of drug-eluting stents. *JAMA* 2007;297:2001-2009.
82. Beohar N, Davidson CJ, Kip KE, *et al.* Outcomes and complications associated with off-label and untested use of drug-eluting stents. *JAMA* 2007;297:1992-2000.

83. Marroquin OC, Selzer F, Mulukutla SR, *et al.* A comparison of bare metal and drug-eluting stents for off-label indications. *N Engl J Med* 2008; 358:342-352.
84. Roy P, Buch AN, Javaid A, *et al.* Impact of off-label utilization of drug-eluting stents on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *The Am J Cardiol* 2008;101(3):pp.293-299.
85. Xue L, Sharma R, Cochran K, Tassiopoulos AK, Jara-Almonte J, Cromach K, *et al.* Effects of rapamycin derivative ABT-578 on canine smooth muscle cells and endothelial cell proliferation. *Preclinica*. 2004;2:451-5.
86. Fajadet J, Wijns W, Laarman G-J *et al.* Randomized, double blind, multicenter study of the endeavor zotarolimus eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographical results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation* 2006;114:798-806.
87. Grube E, Buellesfeld L. Everolimus for stent-based intracoronary applications. *Rev Cardiovasc Med*. 2004;5 Suppl 2:S3-8.
88. Beijk MA, Neumann F, Wiemer M, *et al.* Two year results of a durable polymer everolimus-eluting stent in de novo coronary artery stenosis (The SPIRIT FIRST trial) *Eurointervention* 2007;3: 206-212.
89. Serruys PW, Ruygrok P, Neuzner J, *et al.* A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent: the SPIRIT II trial. *Eurointervention* 2006;2:286-294.
90. Wessely R, Hausleiter J, Michaelis C, *et al.* Inhibition of neointima formation by a novel drug-eluting stent system that allows for dose-adjustable, multiple, and on-site stent coating. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:748-753.
91. Mehilli J, Kastrati A, Wessely R, *et al.* Randomised trial of a nonpolymer-based rapamycin-eluting stent vs a polymer-based paclitaxel-eluting stent for the reduction of late lumen loss. *Circulation* 2006;113:273-279.
92. Kollum M, Farb A, Schreiber R, *et al.* Particle debris from a nanoporous stent coating obscures potential antiproliferative effects of tacrolimus-eluting stents in a porcine model of reestenosis. *Catheter Cardiovas Interv* 2005;64:85-90.
93. Costa R, Lansky A, Abizaid A. Angiographic results of the first human experience with the biolimus A9 drug-eluting stent for de novo coronary lesions. *Am J Cardiol*. 2006;98:443-6.
94. Chevalier B, Serruys PW, Silber S, *et al.* Randomised comparison of Nobori, biolimus A-9 drug-eluting stent in patients with stenosis in native coronary arteries : the Nobori I trial. *Eurointervention* 2007;2: 426-434.
95. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;351:2715-2729.
96. Morice M-C, Bestehorn H-P, Carrie D, *et al.* Direct stenting of de novo coronary stenoses with tacrolimus-eluting vs carbon-coated carbostents. The randomized Jupiter II trial. *Eurointervention* 2006;2:45-52.
97. Duckers HJ, Soullié T, Heijer PD, *et al.* Accelerated vascular repair following percutaneous coronary intervention by capture of endothelial progenitor cells promotes regression of neointimal growth at long-term follow-up: final results of the Healing II trial using an endothelial progenitor cell capturing stent (Genous R stent). *Eurointervention* 2007;3:350-358.

98. Co M, Tay E, Lee CH, *et al.* Use of endothelial progenitor cell capture stent (Genous Bio-engineered R stent) during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: intermediate-to long-term clinical follow-up. *Am Heart J* 2008;155:128-132.
99. Stefanadis C, Toutouzas H, Tsiamis E. First in man study with bevacizumab-eluting stent. A new approach for the inhibition of atheromatic plaque neovascularisation. *Eurointervention* 2007;3:460-464.
100. Tamai H, Igaki K, Kyo E, *et al.* Initial and 6 month results of biodegradable poly-l-lactic acid coronary stents in humans. *Circulation*. 2000;102:399-404.
101. Ormiston, Serruys PW, Regar E, *et al.* A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet* 2008;371:899-907.
102. Kukreja N, Otsuka K, Van Mieghem C. Biodegradable drug-eluting stents: invasive and non invasive imaging. *Eurointervention* 2006;2:403.
103. Erbel R, DiMario C, Bartunek J, *et al.* Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non randomized, multicentre trial. *Lancet* 2007;369: 1869-1875.
104. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, *et al.* 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 uidelines for the management of patient qith ST-elevation myocardial infarction: a report of the American Collegue of Cardiology/AHA task Force on practice guidelines: developed in collaboration wiyh the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writting Group to Review new evidence and update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the management of patients with ST elevation myocardial infarction. Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation* 2008;117:296-329.
105. Schömig A, Mehilli J, Antonucci D, *et al.* Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from syntom onset. *JAMA* 2005;293:2865-2872.
106. Gershlick AH, Stephens Lloyd A, Hughes S, *et al.* Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005;353:2758-2768.
107. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, *et al.* For the TRANSFER AMI trial investigators. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;360:2705-2718.
108. Hochmann JS, Sleeper LA, Webb JG, *et al.* Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Egl J Med* 1999;341:625-634.
109. Gregorini L, Marco J, Kozakova M, *et al.* Alphaadrenergic blockade improves recovery of myocardial perfusion and function after coronary setting in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:482-490.
110. Killip T III & Kimbal JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20:457-467.
111. Becker RC, Gore JM, Iambrew C, *et al.* A composite view of cardiac rupture in the United States National registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1321-1326.

112. Lee L, Bates ER, Pitt B *et al.* Percutaneous coronary angioplasty improves survival in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Circulation* 1988;78:1345-1351.
113. Himbert D, Juliard JM, Steg PG, *et al.* Limits of reperfusion therapy for immediate cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994;74:492-494.
114. Hochman JS, Sleeper LA, Godfrey E, McKinlay SM, Sanborn T, Col J, Lejemtel T. Should we Revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic Shock: an international randomized trial of emergency PTCA/CABG-trial design. The SHOCK Trial Study Group. *Am Heart J*. 1999 Feb;137(2):313-21.
115. Mehta SR *et al.* Routine vs. selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005 Jun 15;293(23):2908-17.
116. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, *et al.* 5-year outcomes in the FRISC-II randomized trial on an invasive vs a non invasive strategy in non-ST segment elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet* 2006;368:998-1004.
117. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, *et al.* Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1319-1325.
118. Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC, *et al.* 5-year outcome of an interventional strategy in non ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomized trial. *Lancet* 2005;366:914-920.
119. Hoening MR, Doust JA, Aroney CM, *et al.* Early invasive vs conservative strategy for unstable angina & non-ST elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane database Syst Rev* 2006;3:CD 004815.
120. Cannon CP. Revascularization for everyone? *Eur Heart J* 2004;25:1471-1472.
121. Shahzad A. *et al.* HEAT-PPCI. Liverpool Heart and Chest Hospital, Gran Bretaña, 2014.
122. Tcheng JE; Stone GW *et al.* Benefits and Risks of Abciximab Use in Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction. The Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Trial. *Circulation*. 2003; 108: 1316-1323
123. Grines C. Senior PAMI: a prospective randomized trial of primary angioplasty and thrombolytic patients with acute myocardial infarction (presented at TCT Washington, DC, October 19:2005).
124. Minari K, Horie H, Takahashi M, *et al.* Long-term outcome of primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for low-risk-acute myocardial infarction in patients older than 80 years old : a single-center open randomized trial. *Am Heart J* 2002;143:497.
125. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirschfeld JW Jr, *et al.* ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention-summary article: a report of the ACC/AHA Task Force on practice guidelines (ACC/AHA/SCAI writing Committee to update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary intervention). *Circulation* 2006;113:156-175.
126. Hernandez *et al.*, Update on Interventional Cardiology 2013. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(4):305-311.

127. De la Torre Hernandez JM, Alfonso F, Sanchez Recalde A, Jimenez Navarro MF, Perez de Prado A, Hernandez F, et al. Comparison of paclitaxel-eluting stents (Taxus) and everolimus-eluting stents (Xience) in left main coronary artery disease with 3 years follow-up (from the ESTROFA-LM registry). *Am J Cardiol*. 2013;111:676–83.
128. Chen SL, Xu B, Han YL, Sheiban I, Zhang JJ, Ye F, et al. Comparison of double kissing crush versus culotte stenting for unprotected distal left main bifurcation lesions. Results from a multicenter, randomized, prospective DKCRUSH-III study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1482–8.
129. Favaloro RG. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion: operative technique. *Ann Thorac Surg* 1968;5:334-339.
130. Hoffmann SN, TenBrook JA, Wolf MP, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one to eight year outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1293-304.
131. The RITA Trial Participants. Coronary angioplasty vs coronary artery bypass surgery: the randomized intervention treatment of angina (RITA) trial. *Lancet* 1993;341:573-580.
132. King SB 3rd, Lembo NJ, Weintraub WS, et al. A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. Emory angioplasty vs Surgery trial (EAST) *N Engl J Med* 1994;331:1044-1050.
133. Hamm CW, Reimers J, Ischinger T, et al. A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. German angioplasty bypass surgery investigation (GABI) *N Engl J Med* 1994;331:1037-1043.
134. The CABRI Trial Participants. First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty vs Bypass Revascularization investigation). CABRI trial participants. *Lancet* 1995;346:1179-1184.
135. The BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation) investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996;335:217-225.
136. Rodriguez A, Mele E, Peyregne E, et al. Three-year follow-up of the argentine randomized trial of percutaneous transluminal coronary angioplasty vs coronary artery bypass surgery in multivessel disease (ERACI) *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1178-1184.
137. Wodlin P, et al. Resultat av koronar Revaskularisering. 478 patienter i detaljerad uppföljning. *Läkartidningen*, vol. 97, 20. 2000.
138. Mercado N, Wijns W, Serruys PW, et al. One-year outcomes of coronary artery bypass graft surgery vs percutaneous coronary intervention with multiple stenting for multisystem disease. A meta-analysis of individual patient data from randomized clinical trials. *J Thorac Cardiovas Surg* 2005;130:512-519.
139. Daemen J, Boersma E, Flather M, et al. Long-term safety and efficacy of percutaneous coronary intervention with stenting and coronary artery bypass surgery for multivessel coronary artery disease: a meta-analysis with 5-year Patient Level data from the ARTS, ERACI-II, MASS-II and SoS trials. *Circulation* 2008;118:1146-1154
140. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease. A collaborative

- analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet*. 2009 Apr 4;373(9670):1190-7.
141. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, *et al*. Long-term outcomes of coronary artery bypass grafting vs stent implantation. *N Engl J Med* 2005;352:2174-2183.
142. Hlatky MA, Boothroyd DB, Melsop KA, *et al*. Medical costs and quality of life 10 to 12 years after randomization to angioplasty or bypass surgery for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2004;110:1960-1966.
143. Weintraub WS, Becker ER, Maulin PD, *et al*. Costs of revascularization over eight years in the randomized and eligible patients in the Emory angioplasty vs Surgery trial (EAST) *Am J Cardiol* 2000;86:747-752.
144. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, *et al*. Ten-year follow up survival of the medicine, angioplasty, or surgery study (MASS II). A randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2010 Aug 23;91:534-9
145. Favarato D, Hueb H, Gersh BJ, *et al*. Relative cost comparison of treatments for coronary artery disease: the first year follow-up of MASS-II study. *Circulation* 2003;108 (suppl 1): II21-23.
146. Legrand VM, Serruys PW, Unger F, *et al*. Three-year outcome after coronary stenting vs bypass surgery for the treatment of multivessel disease. *Circulation* 2004;109:1114-1120.
147. Rodriguez AE, Baldi J, Fernandez Pereira C, *at al*. Five-year follow-up of the argentine randomized trial of coronary angioplasty with stenting vs coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease (ERACI II). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:582-588.
148. West NE, Ruygrok PN, Disco CM, *et al*. Clinical and angiographic predictors of reestenosis after stent deployment in diabetic patients. *Circulation* 2004;109:867-873.
149. Niles NW, McGrath PD, Malenka D, *et al*. Survival of patients with diabetes and multivessel coronary artery disease after surgical or percutaneous coronary revascularization: results of a large regional prospective study. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1008-1015.
150. Przewłocki T *et al*., Long-term outcome of coronary balloon angioplasty in diabetic patients. *Int J Cardiol*. 2000 Oct;76(1):7-16.
151. Detre KM, Guo P, Holubkov R, *et al*. Coronary revascularization in diabetic patients: a comparison of the randomized and observational components of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1999;99:633-640.
152. Babapulle MN, Joseph L, Beliste P, *et al*. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trial of drug-eluting stents. *Lancet* 2004;364:583-91.
153. Roiron C, Sanchez P, Bouzamondo A, *et al*. Drug-eluting stents: an update meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2006;92:641-649.
154. Rodriguez AE, Maree AO, Grinfeld L, *et al*. Revascularization strategies of coronary multiple vessel disease in the drug-eluting stent era: one-year follow-up results of the ERACI III trial. *Eurointervention* 2006;2:53-60.
155. Javadi A, Steinberg DH, Buch AN, *et al*. Outcomes of coronary artery bypass grafting vs percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for patients with multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2007;116:1200-206.

156. Hannan EL, Wu C, Walford G, *et al.* Drug eluting stents v coronary artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2008;358:331-341.
157. Natsuaki M, Kozuma K, Morimoto T, Kadota K, Muramatsu T, Nakagawa Y, *et al*; NEXT Investigators. Biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent: a randomized, controlled, noninferiority trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:181
158. Windecker S. Safety and clinical performance of the drug-eluting Orsiro stent in the treatment of subjects with single de novo coronary artery lesions (BIOFLOW- II). EuroPCR. 2013. París, 21-24 May 2013.
159. Schwalm T, Current treatment and outcome of coronary in-stent restenosis in Sweden. *EuroIntervention* 2013;9:564-572.
160. Benezet Mazuecos J. *et al*: Tratamiento de la reestenosis de *stent* con balón liberador de paclitaxel: resultados a 3 años de seguimiento. *Rev. Esp. Cardiol.* 2014;67 Supl 1:1027.
161. Serruys PW, Onuma Y, Garg S, *et al.* Assesment of the SYNTAX score in the SYNTAX study (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery). *Eurointervention* 2009;5:50-56.
162. Sianos G, Morel M-A, Kappetein AP, *et al.* The Syntax score: an angiographic tool grading the compelxity of coronary artery disease. *Eurointervention* 2005;1:219-227.
163. Leaman DM, Brower RW, Meester GT, *et al.* Coronary artery atherosclerosis: severity of the disease, severity of angina pectoris and compromised left ventricular function. *Circulation* 1981;63:285-299.
164. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, *et al.* Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Feb 2;55(5):432-40.
165. Farkouh ME, Dangas G, Leon MB, *et al.* Design of the future Revascularization Evaluation in patients with diabetes mellitus: optimal management of multivessel disease (FREEDOM) trial. *Am Heart J* 2008;155:215-223.
166. Magnuson EA, Farkouh ME, Fuster V, *et al.* Costeffectiveness of PCI with drug eluting stents versus bypass surgery for patients with diabetes and multi-vessel coronary artery disease: Results from the FREEDOM trial. *Circulation.* 2013;127:820–31.
167. Gori T, Schulz E, Hink U. *et al.* Early outcome after implantation of Absorb bioresorbable drug-eluting scaffolds in patients with acute coronary syndromes. *EuroIntervention.* 2013;9:1036–41.
168. Widimsky P, Kocka V, Lisa L, Budesinsky T, Tousek P. Bioabsorbable vascular scaffolds in acute STEMI (PRAGUE-19 study). EuroPCR. 2013. París, 21-24 May 2013.
169. Spencer FC, Yong NK, & Prachuabmoh K. Internal mammary-coronary artery anastomoses performed during cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc surg (Torino)* 1964;5:292-297.
170. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, *et al.* Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 1986;314:1-6.

171. Grondin CM, Campeau L, Lesperance J, *et al.* Comparison of late changes in internal mammary artery and saphenous vein grafts in two consecutive series of patients 10 years after operation. *Circulation* 1984;70:1-208-212.
172. Carpentier A, Guermontprez JL, Deloche A, *et al.* The aorto-coronary radial artery bypass graft. A technique avoiding pathological changes in grafts. *Ann Thorac Surg* 1973;16:111-121.
173. Acar C, Jebara VA, Portoghesi M, *et al.* Revival of the radial artery for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1992;54:652-659.
174. Perrault LP, Carrier M, Hebert Y, *et al.* Early experience with the inferior epigastric artery in coronary artery bypass grafting. A word of caution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:928-930.
175. Suma H, Fukumoto H, & Takeuchi A. Coronary artery bypass grafting by utilizing in situ right gastroepiploic artery: basic study and clinical application. *Ann Thorac Surg* 1987;44:394-397.
176. Pym J, Brown PM, Charrette EJP, *et al.* Gastroepiploic coronary anastomosis: a viable alternative bypass graft. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94:256-259.
177. Grandjean JG, Boonstra PW, den Heyer P, *et al.* Arterial revascularization with the right gastroepiploic artery and internal mammary arteries in 300 patients. *J thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1309-1315.
178. Taggart DP, D'Amico R, & Altman DG. Effect of arterial revascularization on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries. *Lancet* 2001;358:870-875.
179. Lytle BW, Blackstone EH, Sabik JF, *et al.* The effect of bilateral internal thoracic artery grafting on survival during 20 postoperative years. *Ann Thorac Surg* 2004;78:2005-2012.
180. Buxton BF, Komeda M, Fuller JA, *et al.* Bilateral internal thoracic artery grafting may improve outcome of coronary artery surgery. Risk-adjusted survival. *Circulation* 1998;98:11-1-6.
181. Sergeant P, Blackstone E, & Meyns B. Validation and interdependence with patient-variables of the influence of procedural variables on early and late survival after CABG. K.U. Leuven Coronary Surgery Program. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:1-19.
182. Lytle BW, Blackstone EH, Loop FD, *et al.* Two internal thoracic artery grafts are better than one. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117:855-858
183. Savage EB, Grab JD, O'Brien SM, *et al.* Use of both internal thoracic arteries in diabetic patients increases deep sternal wound infection. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1002-1006.
184. Catarino PA, Black E, & Taggart DP. Why do UK cardiac surgeons not perform their first choice operation for coronary artery bypass graft? *Heart* 2002;88:643-644.
185. Pevni D, Uretzky G, Yosef P, *et al.* Revascularization of the right coronary artery in bilateral internal thoracic artery grafting. *Ann Thorac Surg* 2005;79:564-569.
186. Tector AJ, Schmahl TM, Canino VR, *et al.* The role of the sequential internal mammary artery graft in coronary surgery. *Circulation* 1984;70:1-222-225.
187. Tector AJ, Amundsen S, Schmahl TM, *et al.* Total revascularization with T grafts. *Ann Thorac Surg* 1994;57:33-38.

188. Goldman S, Copeland J, Moritz T, *et al.* Improvement in early saphenous vein graft patency after coronary artery bypass surgery with antiplatelet therapy: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation* 1988;77:1324-1332.
189. Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, *et al.* Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5065 grafts related to survival and reoperation in 1388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:616-626.
190. Perrault LP, Jeanmart H, Bilodeau L, *et al.* Early quantitative coronary angiography of saphenous vein grafts for coronary artery bypass grafting harvested by means of open versus endoscopic saphenectomy : a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1402-1407.
191. Sabik JF 3rd, Lytle BW, Blackstone EH, *et al.* Comparison of saphenous vein and internal thoracic artery graft patency by coronary system. *Ann Thorac Surg* 2005;79:544-551.
192. Peykar , Angiolillo DJ, Bass TA, *et al.* Saphenous vein graft disease. *Minerva Cardioangiol* 2004;52 :379-390.
193. Verrier ED & Boyle EM Jr. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery. *Ann Thorac Surg* 1996;62:915-922.
194. Boerboom LE, Olinger GE, & Tie-Zhu L, *et al.* Histologic, morphometric and biochemical evolution of vein bypass grafts in on nonhuman primate model. III. Long-term changes and their modification by platelet inhibition with aspirin and dipyridamole. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:426-432.
195. Allaire E & Clowes AW. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the intimal hyperplastic response. *Ann Thorac Surg* 1997;63:582-591.
196. Clark RE, Apostolou S, & Kardos JL. Mismatch of mechanical properties as a cause of arterial prosthesis thrombosis. *Surg Forum* 1976;27:208-210.
197. Karayannacos PE, Hostetler JR, Bond MG, *et al.* Late failure in vein grafts: mediating factors in subendothelial fibromuscular hyperplasia. *Ann Surg* 1978;187:183-188.
198. Brody JI, Pickering NJ, & Fink JB. Immunocytochemical features of obstructed saphenous vein coronary artery bypass grafts. *J Clin Pathol* 1989;42:477-482.
199. Shafi S, Palinski W, & Born GVR. Comparison of uptake and degradation of low density lipoproteins by arteries and veins of rabbits. *Atherosclerosis* 1987;66:131-138.
200. Weintraub WS, Jones EL, Craver JM, *et al.* Frequency of repeat coronary bypass or coronary angioplasty after coronary artery bypass surgery using saphenous venous grafts. *Am J Cardiol* 1984;73:103-112.
201. Sdringola S, Assali AR, Ghani M, *et al.* Risk assessment of slow or no-reflow phenomenon in aortocoronary vein graft percutaneous intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;54:318-324.
202. Fukui S, Fukuda H, Toda K, *et al.* Remodeling of the radial artery anastomosed to the internal thoracic artery as a composite straight graft. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:1136-1142.
203. Dion R, Glineur D, Derouck D, *et al.* Long-term clinical and angiographic follow-up of sequential internal thoracic artery grafting. *Eur J CardioThorac Surg* 2000;17:407-414.

204. Park D-W, Park S-W, Park K-H, *et al.* Fecueny of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow up. *Am J Cardiol* 2006;98:352-356.
205. Mussa S, Choudhary BP, & Taggart DP. Radial arthey conduits for coronary artery bypass grafting: current perspective. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:250-253.
206. Shah PJ, Urairaj M, Gordon I, *et al.* Factors affecting patency of internal thoracic artery graft: clinical and abgiographic study in 1434 symptomatic patients operated between 1982 and 2002. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:118-124.
207. The BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation) investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1600-1606.
208. Wendler O, Hennen B, Markwirth T, *et al.* Complete arterial revascularization in the diabetic patient-early postoperative results. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001;49:5-9.
209. Eagle, K.A. *et al.* ACC/AHA 2004 Guideline Update for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Summary Article *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1146-1154
210. Muneretto C, Negri A, Manfredi J, *et al.* Safety and usefulness of composite grafts for total arterial myocardial revascularization: a prospective randomized evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:826-835.
211. Lev-Ran O, Braunstein R, Sharony R, *et al.* No-touch aorta off-pump coronary surgery. The effect on stroke. *J Thorac Cardiovas Surg* 2005;129:307-313.
212. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, *et al.* Percutaneous coronary intervention vs coronary artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl j Med.* 2009 Mar 5;360(10):961-72.
213. Buxton BF, Ruengsakulrach P, Fuller J, *et al.* The right internal thoracic artery graft-benefits of grafting the left coronary system and native vessels with a high grade stenosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18: 225-261.
214. Calafiore AM, Contini M, Vitolla G, *et al.* Bilateral internal thoracic artery grafting : long-term clinical and angiohgraphic results of in situ vs Y grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:990-996.
215. Baskett RJ, Cafferty FH, Powell SJ, *et al.* Total arterial revascularization is safe: multicenter ten-year analysis of 71 470 coronary procedures. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1243-1248.
216. Esaki J, Koshiji T, Okamoto M, *et al.* Gastroepiploic artery grafting does not improve the late outcome in patient with bilateral internal thoracic artery grafting. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1024-1029.
217. Suma H, Tanabe H, Takahashi A, *et al.* Twenty years experience with the gastroepiplic artery graft for CABG. *Circulation* 2007;116:I-188-191.
218. Veeger NJ, Panday GF, Voors AA, *et al.* Excellent long-term clinical outcome after coronary artery bypass surgery using three pedicled arterial grafts in patients with three vessel disease. *Ann Thorac Surg* 2008;85:508-512.
219. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA, *et al.* total arterial coronary revascularization : techinques and results in 3220 patients. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2093-2099

220. Formica F, Ferro O, Greco P, *et al.* Long-term follow-up of total arterial myocardial revascularization using exclusively pedicle bilateral internal thoracic artery and right gastroepiploic artery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:1141-1148.
221. Calafiore AM & DiGianmarco G. Complete revascularization with three or more arterial conduits. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1996;8:15-23.
222. Guru V, Fremes SE, & Tu JV. How many arterial grafts are enough? A population-based study of midterm outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1021-1028.
223. Sergeant PT, Blackstone EH, & Meyns BP. Does arterial revascularization decrease the risk of infarction after coronary artery bypass grafting? *Ann Thorac Surg* 1998;66:1-11.
224. Owens PL, Barrett ML, Gibson TB, Andrews RM, Weinick RM, Mutter RL. Emergency department care in the United States: a profile of national data sources. *Ann Emerg Med* 2010;56:150-65.
225. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, *et al.* Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:e18-209.
226. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, *et al.*, American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Nursing, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:1756-76.
227. Heberden W. Some account of a disorder of the breast. *Med Trans Coll Physicians* 1772; 2: 59-67.
228. Block WJ Jr, Crumpacker EL, Dry TJ *et al.* Prognosis of angina pectoris: Observations in 6882 cases. *JAMA* 1952;150: 259-264.
229. Sones FM Jr, Shirey EK. Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1962; 31: 735-738.
230. García del Blanco B, Hernández F, Rumoroso Cuevas JR *et al.* Registro Español de Hemodinámica y Cardiología intervencionista. XXIV Informe oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2014). *Rev Esp Cardiol* 2015; 68(12): 1154-1164.
231. Patel MR, Peterson ED, David Dai D, *et al.* Low Diagnostic Yield of Elective Coronary Angiography *N Engl J Med* 2010;362:886-95.
232. Bradley SM, Maddox TM, MD, Stanislawski MA, *et al.* Normal Coronary Rates for Elective Angiography in the Veterans Affairs Healthcare System. *JACC* 2014; Vol. 63, No. 5:417-426.
233. Douglas PS, Patel MR, Bailey SR, *et al.* Hospital variability in the rate of finding obstructive coronary artery disease at elective, diagnostic coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:801-9.
234. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, *et al.* 2012ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *Circulation*. 2012;126 (25):e354-e471.
235. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, *et al.* 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013;34 (38):2949-3003.

236. Hannan EL, Samadashvili Z, Cozzens K, et al. Appropriateness of diagnostic catheterization for suspected coronary artery disease in New York State. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(1):19-27.
237. Patel MR, Dai D, Hernandez AF, et al. Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice. *Am Heart J*. 2014; 167(6):846-852.e2.
238. Bashore TM, Bates ER, Berger PB, et al. American College of Cardiology/Society for Cardiac Angiography and Interventions Clinical Expert Consensus Document on cardiac catheterization laboratory standards. A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001;37: 2170–214.
239. Douglas P, Iskandrian AE, Krumholz HM, et al. Achieving quality in cardiovascular imaging: proceedings from the American College of Cardiology-Duke University Medical Center Think Tank on Quality in Cardiovascular Imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;48: 2141–51.
240. Ho KY, Kang JY, Yeo B, Ng WL. Non-cardiac, non-oesophageal chest pain: the relevance of psychological factors. *Gut*. 1998;43:105-110.
241. Mayou RA, Bass CM, Bryant BM. Management of non-cardiac chest pain: from research to clinical practice. *Heart*. 1999;81:387-392.
242. Lin GA, Dudley RA, Lucas FL, et al. Frequency of stress testing to document ischemia prior to elective percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2008;300:1765-73.
243. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, et al. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study on women with chest pain and normal angiograms. *Circulation*. 2004;109:2518-2523.
244. Ahmadi N, Nabavi V, Hajsadeghi F, et al. Mortality Incidence of Patients With Non-Obstructive Coronary Artery Disease Diagnosed by Computed Tomography Angiography. *Am J Cardiol* 2011;107:10–16.
245. Mølsted P, Moer R, Rødevand O. Long-term survival after coronary bypass surgery and percutaneous coronary intervention. *Open Heart* 2016;3:e000489. doi:10.1136/openhrt-2016-000489.
246. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657– 671.
247. Gossel M, Versari D, Hildebrandt H, et al. Vulnerable plaque: detection and management. *Med Clin North Am* 2007;91:573–601.
248. Rao SV, Shaw RE, Brindis RG, et al. On- versus off-label use of drug-eluting coronary stents in clinical practice (report from the American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry [NCDR]). *Am J Cardiol* 2006;97:1478-81.
249. Lincof AM, Popma JI, Ellis SG, et al. Abrupt vessel closure complicating coronary angioplasty: clinical angiographic and therapeutic profile. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 926-35.
250. de Feijter PJ, van Jett Brand M, Laatzma GJ. et al. Acute coronary artery occlusion during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty: frequency prediction, clinical course. management and follow-up. *Circulation* 1991;83:927-36.
251. King SB, Shtumpf M. Ten year completed follow-up of percutaneous coronary angioplasty: the early Zurich experience. *J Am Coll Cardiol* 1993;2:353-60.

252. Ruygrok PN, de Jaegere P, van Domburg RT et al. Clinical outcome 10 years after attempted percutaneous transluminal coronary angioplasty in 856 patients. *JACC* 1996; 27 (7): 1669-77.
253. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch et al. Intravascular stents to preven occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 316: 701-6.
254. Fischman DL, Leon MB, Bain DS et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon agioplasty in treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 496-501.
255. Bønaa, KH, Mannsverk R, Wiseth L et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease, *NEnglJMed*2016;375:1242-52.
256. Rajagopal V, Rockson SG. Coronary restenosis: a review of mechanisms and management. *Am J Med* 2003;115:547-553.
257. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007;365:998-1008.
258. Tu JV, Bowen J, Chiu M, et al. Effectiveness and safety of drug-eluting stents in Ontario. *N Engl J Med* 2007;357:1393-1402.
259. Mauri L, Silbaugh TS, Wolf RE et al. Long-term clinical outcomes after drug-eluting and bare-metal stenting in Massachusetts. *Circulation* 2008;118:1817-27.
260. de la Torre-Hernández JM, Alfonso F, Hernández F, et al. Drug-Eluting stent thrombosis. results from the multicenter Spanish Registry ESTROFA. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51 (10) : 986-990.
261. Byrne RA, Iijima R, Mehilli J,et al. Durability of antirestenotic efficacy in drug-eluting stents with and without permanent polymer. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:291-9.
262. Holmes Jr DR, Kereiakes DJ, Garg S, et al. Stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1357-65.
263. Jensen LO, Maeng M, Kaltoft A et al. Stent thrombosis, myocardial infarction and death after drug-eluting and bare metal stent coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 : 463-470.
264. Kaiser C, Galatius S, Erne P, et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med* 2010;363:2310-9.
265. National Institute for Health and Clinical Excellence. 2008. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA152Guidance.pdf>
266. Kang SH, Park KW, Kang DY, et al. Biodegradable-polymer drug-eluting stents vs. bare metal stents vs. durable-polymer drug-eluting stents: a systematic review and Bayesian approach network meta-analysis. *European Heart Journal* 2014; 35: 1147-1158.
267. McFadden EP, Stabile E, Regar E et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364: 1519 – 521.
268. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006;48: 2584-2591.
269. Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M et al. Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1134-1140.

270. Spaulding C, Daemen J, Boersma E *et al.* A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356:989–997.
271. Beohar N, Davidson CJ, Kip KE *et al.* Outcomes and complications associated with off-label and untested use of drug-eluting stents. *JAMA* 2007; 297:1992–2000.
272. Sabaté M, Cequier A, Iniguez A, *et al.* Everolimus-eluting stent versus baremetal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1482–90.
273. Luscher JS, Eberli FR, *et al.* Drug-Eluting Stent and Coronary Thrombosis Biological Mechanisms and Clinical Implication. *Circulation*. 2007;115:1051–1058.
274. Nakazawa G, Finn AV, Joner M *et al.* Delayed arterial healing and increased late stent thrombosis at culprit sites after drug-eluting stent placement for acute myocardial infarction patients: an autopsy study. *Circulation* 2008; 118: 1138–1145.
275. Cook S, Ladich E, Nakazawa G *et al.* Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis. *Circulation* 2009;120:391– 399.
276. Wilson GJ, Nakazawa G, Schwartz RS *et al.* Comparison of inflammatory response after implantation of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in porcine coronary arteries. *Circulation* 2009;120: 141–149, 1–2.
277. Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Polymer coatings and delayed arterial healing following drug-eluting stent implantation. *Minerva Cardioangiol* 2009;57:567–584.
278. Hamilos MI, Ostojic M, Beleslin B, *et al.* Differential effects of drug-eluting stents on local endothelium-dependent coronary vasomotion. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2123–9.
279. Asplund B, Sperens J, Mathisen T *et al.* Effects of hydrolysis on a new biodegradable co-polymer. *J Biomater Sci Polym Ed* 2006;17:615–30.
280. Mehilli J, Byrne RA, Wiecek A *et al.* Randomized trial of three rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis. *Eur Heart J* 2008;29:1975–1982.
281. Byrne RA, Kastrati A, Kufner S *et al.* Randomized, non-inferiority trial of three limus agent-eluting stents with different polymer coatings: the Intra- coronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents (ISAR-TEST-4) Trial. *Eur Heart J* 2009;30:2441–2449.
282. Windecker S, Serruys PW, Wandel S . Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008;372:1163–1173.
283. Chevalier B, Silber S, Park SJ. Randomized comparison of the Nobori Bio- limus A9-eluting coronary stent with the Taxus Liberte paclitaxel-eluting coronary stent in patients with stenosis in native coronary arteries: the NOBORI 1 trial—Phase 2. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2: 188–195.
284. Cassese S, Byrne RA, Ndrepepa G, *et al.* Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2016; 387: 537–44.
285. Serruys PW, Onuma Y, Garcia-Garcia HM *et al.* Dynamics of vessel wall changes following the implantation of the absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular

- scaffold: a multi-imaging modality study at 6, 12, 24 and 36 months. *EuroIntervention* 2014; 9: 1271–84.
286. Otsuka F, Pacheco E, Perkins LE et al. Long-term safety of an everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold and the cobalt-chromium XIENCE V stent in a porcine coronary artery model. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7: 330–42.
287. Tsai I-T, Wang C-P, Lu Y-C, et al. The burden of major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease. *BMC Cardiovascular Disorders* (2017) 17:1 DOI 10.1186/s12872-016-0436-7.
288. Hillegass WB, Patel MR, Klein LW et al. Long-term outcomes of older diabetic patients after percutaneous coronary stenting in the United States: A report from the National Cardiovascular Data Registry, 2004 to 2008. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2280–2289.
289. Kahn MB, Cubbon RM, Mercer B et al. Association of diabetes with increased all-cause mortality following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction in the contemporary era. *Diab Vasc Dis Res* 2012; 9: 3–9.
290. Elezi S, Kastrati A, Pache J et al. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1866–1873.
291. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL et al. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999;100: 1134–1146.
292. Takaishi H, Taniguchi T, Fujioka Y et al. Impact of increasing diabetes on coronary artery disease in the past decade. *J Atheroscler Thromb* 2004;11:271–7.
293. Angiolillo DJ, Suryadevara S. Aspirin and clopidogrel: Efficacy and resistance in diabetes mellitus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:375–388.
294. Thielmann M, Leyh R, Massoudy P et al. Prognostic significance of multiple previous percutaneous coronary interventions in patients undergoing elective coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2006 Jul 4;114 (Supl I): 1441-7.
295. Martinez Cereijo JM. Implicaciones pronósticas del intervencionismo coronario percutaneo en la cirugía cardiaca. Tesis Doctoral. Santiago de Compostela 2011.
296. Armstrong EJ, Graham LA, Waldo SW, et al. Incomplete Revascularization Is Associated With an Increased Risk for Major Adverse Cardiovascular Events Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JACC: Cardiovas Intervention* 2017; 10(4): 329-338.
297. Fitchett D, Eikelboom J, Fremes S, et al. Dual antiplatelet therapy in patient requiring urgent coronary artery bypass grafting surgery: a position statement of the canadian cardiovascular society. *Can J Cardiol*. 2009;25:683-9.
298. Barash P, Akhtar S. Coronary stents: factors contributing to perioperative major adverse cardiovascular events. *Br J Anaesth*. 2010 Dec;105 Suppl 1:13-15.
299. Gaszewska-Zurek E, Zurek P, Kazmierski M, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with relatively recent previous stent implantation: three year follow-up results. *Cardiol J*. 2009;16(4):312-6.
300. Johnson RG, Sirois C, Watkins JF, et al. CABG after successful PTCA: a case control study. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1391-6.

301. Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, et al. Propensity analysis of long-term survival after surgical or percutaneous revascularization in patient with multivessel coronary artery disease and high-risk features. *Circulation*. 2004;109:2290-5.
302. Malenka DJ, Leavitt BJ, Hearne MJ, et al. Comparing long-term survival of patients with multivessel coronary disease after CABG or PCI: analysis of BARI-like patients in Northern New England. *Circulation*. 2005;112(suppl I):I371-6.
303. Opie LH, Commerford, Gersh BJ, et al. Controversies in stable coronary artery disease. *Lancet*. 2006; 367:69-78.
304. Tarantini G, Ramondo A, Napodano M, et al. PCI vs CABG for multivessel coronary disease in diabetics. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009 Jan 1;73(1).50-8.
305. Shigematsu S, Takahashi N, Hara M, et al. Increased incidence of coronary in-stent restenosis in type 2 diabetic patients is related to elevated serum malondialdehyde-modified low-density lipoprotein. *Circ J* 2007;71:1697-702.
306. Park DW, Kim Y-H, Song H-G et al. Long-term comparison of Drug-eluting stents and coronary artery bypass grafting for multivessel coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1366-75.
307. Chocron S, Baillot R, Rouleau JL, et al. Impact of previous percutaneous transluminal coronary angioplasty and/or stenting revascularization on outcomes after surgical revascularization: insights from the IMAGINE study. *Eur Heart J*. 2008;29(5):673-9.
308. Martinez Comendador JM, Alvarez JR, Mosquera I, et al. Preoperative statin treatment reduces systemic inflammatory response and myocardial damage in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009 Dec; 36(6):998-1005.
309. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet JP et al. 2014 ESC/ EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46:517-92.
310. Grover FL, Shahian DM, Clark RE et al. The STS National Database. *Ann Thorac Surg* 2014;97(1 Suppl): S48-54.
311. Shahian DM, O'Brien SM, Sheng S et al. Predictors of long- term survival after coronary artery bypass grafting surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database (the ASCERT study). *Circulation* 2012;125: 1491-500.
312. Shahian DM, He X, Jacobs JP et al. The STS AVRþCABG composite score: a report of the STS Quality Measurement Task Force. *Ann Thorac Surg* 2014;97:1604-9.
313. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563-70.
314. Gallagher S, Kapur A, Lovell MJ et al. Impact of diabetes mellitus and renal insufficiency on 5-year mortality following coronary artery bypass graft surgery: a cohort study of 4869 UK patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:1075-81.
315. Carmona P, Paredes F, Mateo E, et al. Is off-pump technique a safer procedure for coronary revascularization? A propensity score analysis of 20 years of experience . *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2016;22:612-19.

316. Takagi H, Goto SN, Watanabe T et al. A meta-analysis of adjusted hazard ratios from 20 observational studies of bilateral versus single internal thoracic artery coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:1282–90.
317. Moller CH, Penninga L, Wetterslev J, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting for ischaemic heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD007224.
318. Takagi H, Umemoto T. Worse long-term survival after off-pump than on-pump coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148:1820–9.
319. Takagi H, Watanabe T, Mizuno Y et al. A meta-analysis of adjusted risk estimates for survival from observational studies of complete versus incomplete revascularization in patients with multivessel disease undergoing coronary artery bypass grafting. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2014;18:679–82.
320. Keeling WB, Kilgo PD, Puskas JD et al. Off-pump coronary artery bypass grafting attenuates morbidity and mortality for patients with low and high body mass index. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146:1442–8.
321. Hueb W, Lopes NH, Pereira AC, et al. Five- year follow-up of a randomized comparison between off-pump and on- pump stable multivessel coronary artery bypass grafting. The MASS III Trial. *Circulation*. 2010;122(11Suppl):S48–52.
322. Garcia S, Sandoval S, Roukoz H, et al. Outcomes after complete versus incomplete revascularization of patients with multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (16):1421-1431.
323. Locker C, Schaff HV, Daly RC et al. Multiple arterial grafts improve late survival of patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: analysis of 8622 patients with multi- vessel disease. *Circulation* 2012;126:1023–30.
324. Drinkwater DC Jr. Multiple arterial grafting: stay the course. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;150:452–3.
325. Tatoulis J, Wynne R, Skillington PD, et al. Total Arterial Revascularization: A Superior Strategy for Diabetic Patients Who Require Coronary Surgery. *Ann Thorac Surg* 2016;102:1948–55.
326. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. The right internal thoracic artery: forgotten conduit, 5,766 patients and 991 angiograms. *Ann Thorac Surg* 2011;92:9–17.
327. Alam M, Bandeali SJ, Kayani WT et al. Comparison by meta-analysis of mortality after isolated coronary artery bypass grafting in women versus men. *Am J Cardiol*. 2013;112:309–17.
328. Saxena A, Dinh D, Smith JA et al. Sex differences in outcomes following isolated coronary artery bypass graft surgery in Australian patients: analysis of the Australasian Society of Cardiac and Thoracic Surgeons cardiac surgery database. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41:755–62.
329. Nicolini F, Vezzani A, Fortuna D, et al. Gender differences in outcomes following isolated coronary artery bypass grafting: long-term results. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2016; 11:144 DOI 10.1186/s13019-016-0538-4 .
330. Harrington RA. Selecting revascularization strategies in patients with coronary disease. *N Engl J Med* 2015;372:1261–3.

331. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2015;372:1213–22.
332. Hlatky MA, Boothroyd DB, Baker LC et al. Impact of drug-eluting stents on the comparative effectiveness of coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2015;169:149–54.
333. Mølsted P. Survival difference between coronary bypass surgery and percutaneous coronary intervention. *Scand Cardiovasc J* 2015;49:177–82.
334. Otsuka F, Yahagi K, Sakakura K et al. Why is the mammary artery so special and what protects it from atherosclerosis? *Ann Cardiothorac Surg*. 2013;2:519–526.
335. Mc Fadden EP, Bauters C, Lablanche JM et al. Response of human coronary arteries to serotonin after injury by coronary angioplasty. *Circulation*. 1993;88:2076–2085.
336. Kurlansky P, Herbert M, Prince P, et al. Coronary artery Bypass graft Versus Percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2016;134:1238–1246.
337. Moshkovitz Y, Mohr R, Medalion B, et al. Drug-Eluting Stents Compared With Bilateral Internal Thoracic Artery Grafts for Diabetic Patients. *Ann Thorac Surg* 2012;94:1455–62.
338. Chang M, Ahn J-M, Lee CW et al. Long-Term Mortality After Coronary Revascularization in Nondiabetic Patients With Multivessel Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(1): 29-36.
339. Edwards FH, Shahian DM, Grau-Sepulveda MV et al. Composite outcomes in coronary bypass surgery versus percutaneous intervention. *Ann Thorac Surg* 2014;97:1983–90.
340. Cassese S, Byrne RA, Schulz S et al. Prognostic role of restenosis in 10004 patients undergoing routine control angiography after coronary stenting. *Eur Heart J* 2015;36:94-99.
341. Head SJ, Davierwala PM, Serruys PW et al. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final five-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J*. 2014;35:2821–2830.
342. Posenau JT, Wojdyla DM, Shaw LK. Revascularization Strategies and Outcomes in Elderly Patients With Multivessel Coronary Disease . *Ann Thorac Surg* 2017 in press.
343. Daemen J, Boersma E, Flather M et al. Long-term safety and efficacy of percutaneous coronary intervention with stenting and coronary artery bypass surgery for multivessel coronary artery disease: a meta-analysis with 5-year patient-level data from the ARTS, ERACI-II, MASS-II, and SoS trials. *Circulation*. 2008;118:1146–1154.
344. Dwivedi A, Bangalore S. Choosing between percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft surgery for nondiabetic patients with multivessel disease. *J Thorac Dis* 2016;8(11):3028-3033.
345. Sabik JF IIIrd. Why coronary artery bypass grafting remains the standard of care for patients with complex, multivessel coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;152:1227-8.
346. Mack M, Baumgarten H, Lytle B. Why surgery won the SYNTAX trial and why it matters. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;152:1237-1240.
347. Kinnaird T, Kwok CS, Narain A, et al. Meta-Analysis of Percutaneous Coronary Intervention With Drug-Eluting Stent Versus Coronary Artery Bypass Grafting for

- Isolated Proximal Left Anterior Descending Coronary Disease. *Am J Cardiol* 2016;118:1171-1177.
348. Boden WE, Mancini GB. CABG for complex CAD: when will evidence-based practice align with evidence-based medicine? *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:56-8.
349. Hannan EL, Racz MJ, Gold J et al. American College of Cardiology and American Heart Association. Adherence of catheterization laboratory cardiologists to American College of Cardiology/American Heart Association guidelines for percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery: what happens in actual practice? *Circulation*. 2010;121:267-75.

